

Received: 2015.03.10
Accepted: 2015.08.04
Published: 2015.10.29

Angiogeneza i limfangiogeneza w pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych*

Angiogenesis and lymphangiogenesis in primary cutaneous T-cell lymphomas

Alina Jankowska-Konsur¹, Christopher Kobierzycki^{2,3}, Piotr Dzięgiel^{2,3}

¹ Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Histologii i Embriologii UM we Wrocławiu

³ Katedra Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe są grupą rzadkich nowotworów hematologicznych, wywodzących się z dojrzałych limfocytów T i początkowo rozwijających się wyłącznie w skórze. Najczęstszymi chłoniakami tej grupy są ziarniniak grzybiasty i zespół Sezary'ego. Ziarniniak grzybiasty charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i typową ewolucją zmian skórnych od plam rumieniowych poprzez nacieki do guzów. W zespole Sezary'ego, chłoniaku o agresywnym przebiegu, obserwuje się erythrodermię, uogólnioną limfadenopatię i atypowe komórki w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Etiopatogeneza pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych nie jest całkowicie poznana, a nieliczne prace dotyczące angiogenezy i limfangiogenezy w tych schorzeniach wskazują na znaczącą rolę w ich rozwoju i progresji. Angiogeneza jest procesem powstawania nowych naczyń krwionośnych z sieci już istniejących. Limfangiogeneza jest procesem analogicznym, dotyczącym unaczynienia chłonnego. Rozwój nowego naczynia jest procesem złożonym z kilku następujących po sobie etapów: migracji, proliferacji i różnicowania komórek śródbłonna, degradacji macierzy pozakomórkowej oraz formowania i stabilizacji nowego naczynia. Procesy te podlegają regulacji poprzez czynniki wzrostu, cytokiny oraz inne białka. Oba zjawiska stanowią niezbędny element promocji nowotworowej zarówno nowotworów litych, jak i rozrostów hematologicznych. Strategie terapeutyczne polegające na hamowaniu nowotworowej angiogenezy i limfangiogenezy stanowią nowy, obiecujący kierunek badań dotyczący terapii antynowotworowej, wymagający dalszych eksperymentów.

Słowa kluczowe:

angiogeneza • limfangiogeneza • pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe • czynniki proangiogenne • terapia antyangiogenna

Summary

Primary cutaneous T-cell lymphomas are a group of rare hematologic malignancies, derived from mature T lymphocytes and initially developing only in the skin. The most common lymphomas representing this group are mycosis fungoides and Sezary syndrome. Mycosis fungoides is an indolent disease with a chronic course and characteristic evolution of the skin lesions from erythematous patches, through plaques to tumors. Sezary syndrome is characterized by an aggressive course and a triad of symptoms (erythroderma, generalized lymphadenopathy, and the presence of atypical cells in the skin, lymph nodes and peripheral blood). The etiopathogenesis of cutaneous lymphomas is not fully understood, but a few studies on angiogenesis

*Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2011/01/B/NZ4/01052.

and lymphangiogenesis in these malignancies indicate a significant role in their development and progression. Angiogenesis is a process of formation of new blood vessels from existing ones. Lymphangiogenesis is a similar process concerning lymphatic vasculature. Development of new vessels is a complex process composed of several successive stages: migration, proliferation, and differentiation of endothelial cells, extracellular matrix degradation and formation and stabilization of new vessels, regulated by growth factors, cytokines and other proteins. Both phenomena are essential in the development and progression of solid tumors and hematological malignancies. Therapeutic strategies involving the inhibition of tumor angiogenesis and lymphangiogenesis are a promising new direction of studies in antitumor therapy, requiring further experiments.

Keywords: angiogenesis • lymphangiogenesis • primary cutaneous T-cell lymphoma • proangiogenic factors • antiangiogenic therapy

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1177170>

Word count: 3576
Tables: –
Figures: –
References: 69

Adres autorki: dr n. med. Alina Jankowska-Konsur, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śl., ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław; e-mail: alina.jankowska-konsur@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów:

bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor), **CAFs** – fibroblasty związane z nowotworem (cancer associated fibroblasts), **CTCL** – pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe (primary cutaneous T-cell lymphoma), **DLBCL** – chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (diffuse large B-cell lymphoma), **ECM** – macierz zewnątrzkomórkowa (extracellular matrix), **ELISA** – test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assay), **EORTC** – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer), **FDA** – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration), **HDACs** – deacetylazy histonów (histone deacetylases), **HDIs** – inhibitory deacetylazy histonowej (histone deacetylase inhibitors), **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor), **HIF-1** – czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją (hypoxia-induced factor), **HL** – chłoniak Hodgkina; ziarnica złośliwa (Hodgkin lymphoma), **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor-1), **JNK** – kinaza c-Jun N-końcowa (c-Jun N-terminal kinase), **LYVE-1** – śródbłonkowy receptor hialuronianu naczyń limfatycznych (lymphatic endothelium hyaluronan receptor), **LVD** – gęstość naczyń limfatycznych (lymphatic vessel density), **MF** – ziarniniak grzybiasty (mycosis fungoides), **MMP** – metaloproteinazy (matrix metalloproteinases), **MVD** – gęstość naczyń krwionośnych (microvessel density), **NRP2** – neuropilina 2 (neuropilin-2), **PDPN** – podoplanina (podoplanin), **PECAM-1** – białko adhezyjne płytek i śródbłonka 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1), **PGF** – łożyskowy czynnik wzrostu (placental growth factor), **PTCL** – chłoniak z obwodowych komórek T (peripheral T-cell lymphoma), **SzS** – zespół Sezary'ego (Sezary syndrome), **qPCR** – reakcja łańcuchowej polimerazy (quantitative polymerase chain reaction), **VEGF** – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor), **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

WSTĘP

Pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe (primary cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) to zróżnicowana grupa chorób rozrostowych wywodzących się z limfocytów T, rozwijająca się początkowo wyłącznie w obrębie skóry. Poszczególne choroby należące do grupy CTCL zostały uszeregowane według klasyfikacji WHO-EORTC

(WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia, EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka) [63]. Najczęstszym chłoniakiem CTCL jest ziarniniak grzybiasty (mycosis fungoides, MF). Choroba wywodzi się z komórek o fenotypie limfocytów T pomocniczych CD4+. MF charakteryzuje się przewlekłym, często wieloletnim przebiegiem oraz coraz

krótszymi okresami remisji po leczeniu, co przypomina przebieg indolentnych (o niskim stopniu złośliwości) chłoniaków B-komórkowych. Klinicznie w trakcie choroby obserwuje się stopniową ewolucję zmian skórnych od swędzących, rumieniowych plam ze złączającą się powierzchnią poprzez zmiany naciekowe, aż do guzów z tendencją do rozpadu. W rzadkich przypadkach rozwija się erythrodermia (uogólniony rumień obejmujący ponad 90% powierzchni ciała). W zaawansowanych postaciach klinicznych dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych i powstawania przerzutów odległych. Stopień zaawansowania MF określany jest według klasyfikacji TNMB (T – tumor (guz), N – nodes (węzły chłonne), M – metastases (przerzuty), blood – krew (zajęcie krwi obwodowej), gdzie T opisuje stopień zajęcia skóry (odpowiednio T1 – plamy i zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni ciała, T2 – plamy i zmiany naciekowe zajmujące 10% powierzchni ciała i więcej, T3 – guz, T4 – zajęcie powyżej 90% powierzchni ciała). Rokowanie w MF jest ściśle uzależnione od stadium klinicznego choroby [39]. O ile w stadiach wczesnych 5-letnie przeżycie sięga 90%, to w stadium zaawansowanym, z obecnością guzów na skórze, znacząco się pogarsza i wynosi 42%, a przy zajęciu węzłów chłonnych spada do 20% [63].

Zespół Sezary'ego (Sezary syndrome, SzS) jest najczęstszym, agresywnym chłoniakiem, wywodzącym się z limfocytów T o 5-letnim czasie przeżycia sięgającym 25% [63]. Choroba charakteryzuje się triadą objawów: erytrodemią, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz obecnością komórek nowotworowych z jądrami o pofałdowanej powierzchni, mózgokształtnymi, (cerebriform) (komórki Sezary'ego) w krwi obwodowej, skórze i węzłach chłonnych.

Mimo intensywnych badań etiopatogeneza CTCL nie jest do końca poznana, jednak bez wątplenia, podobnie jak w nowotworach litych i innych rozrostach hematologicznych dużą rolę w rozwoju i postępie choroby odgrywają angiogeneza i limfangiogeneza nowotworowa.

Wiadomości na temat mechanizmów angiogenezy i limfangiogenezy w chłoniakach niezarniczych omawiano na łamach polskich i międzynarodowych czasopism naukowych, zwykle jednak autorzy nie koncentrowali się na chłoniakach pierwotnie skórnych [47,58,65,66]. W tym opracowaniu autorzy skupili się na obu procesach w rozwoju rzadkiej grupy rozrostów hematologicznych, jakimi są pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe.

ANGIOGENEZA

Angiogeneza to wieloetapowy proces powstawania nowych kapilar z sieci naczyń już istniejących przez wydłużanie i rozgałęzianie w odpowiedzi na stymulację czynnikami proangiogennymi [69]. Jest istotnym elementem procesów fizjologicznych (w okresie życia płodowego, cyklu miesiączkowego oraz regeneracji tkanek), jak i procesów patologicznych (chorób nowotworowych i zapalnych). Rozwój nowego naczynia jest

procesem złożonym z kilku następujących po sobie etapów: pobudzenia, migracji, proliferacji i różnicowania komórek śródbłonka, degradacji macierzy pozakomórkowej oraz formowania i stabilizacji nowego naczynia. Procesy te podlegają regulacji przez czynniki wzrostu oraz cytokiny, enzymy proteolityczne, białka prozapalne, produkty onkogenów i białka pochodzenia wirusowego [65,66]. Wymienione czynniki są syntezowane nie tylko przez komórki nowotworowe, ale także komórki mikrośrodowiska guza: makrofagi, mastocyty i limfocyty. Ponadto, komórki śródbłonka nowo powstałych naczyń również mogą stymulować wzrost guza w sposób parakryny [36,47]. Do najważniejszych czynników pobudzających proces angiogenezy należy rodzina naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF), składająca się z sześciu białek: VEGF-A, -B, -C, -D, -E oraz łożyskowego czynnika wzrostu (PGF, placental growth factor), z których najsilniejszym stymulatorem angiogenezy jest VEGF-A [68]. VEGF-A występuje w postaci 10 izoform i jest syntezowany przez wiele typów komórek prawidłowych, w tym komórki śródbłonka i mięśni gładkich naczyń, monocyty, makrofagi, mastocyty, fibroblasty, keratynocyty, limfocyty T i eozynofile, jak również przez komórki nowotworowe i fibroblasty towarzyszące nowotworowi (CAFs, cancer associated fibroblasts) [57]. VEGF-A wpływa na komórki śródbłonka wiążąc się z receptorami z rodziny kinazy tyrozynowej VEGFR-1 i -2. Ten ostatni pełni szczególną rolę zarówno w procesie angiogenezy, jak i limfangiogenezy, co wskazuje na wzajemne powiązanie obu procesów. Jego aktywacja promuje proliferację i wzrost oraz wydłuża czas przeżycia komórek śródbłonka. Rola VEGFR-1 jest słabiej poznana, po związaniu z PGF dochodzi do międzycząsteczkowej transfosforylacji VEGFR-2 i wzmocnienia angiogenezy przez działanie VEGFR-2 [2]. VEGF-B również odgrywa rolę w angiogenezie, głównie przez stymulację VEGFR-1. Do czynników wzrostu silnie stymulujących angiogenezę należy także zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, basic fibroblast growth factor), będący ligandem receptorów z rodziny kinaz tyrozynowych, podobnie jak VEGF [52]. bFGF przez oddziaływanie na czynniki i drogi sygnałowe, takie jak MAPK/ERK, PI3K-AKT, STAT, PLCy odgrywa rolę w wielu ważnych procesach obejmujących nie tylko angiogenezę, ale także proliferację komórkową, różnicowanie, migrację, naprawę tkankową, zapalenie [16,27].

Jednym z silniejszych czynników wpływających na tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest hipoksja. W odpowiedzi na niedotlenienie tkankowe dochodzi do wzrostu ekspresji genu *VEGF* w wyniku działania czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (hypoxia-induced factor, HIF-1) i genu supresorowego von Hippel Lindau (*VHL*) [23]. Do aktywatorów osi HIF-1/VEGF należą czynniki wzrostu bFGF, TGF- α , TGF- β , insulinopodobny czynnik wzrostu-1 IGF-1, (insulin-like growth factor-1), czynnik wzrostu hepatocytów HGF (hepatocyte growth factor) oraz cytokiny prozapalne TNF- α , IL-8, IL-1 α , IL-6 [69]. Mutacje dezaktywujące geny

supresorowe, takie jak *VHL*, *p53* i *PTEN*, jak również mutacje aktywujące protoonkogeny *ras*, *c-Myc*, *bcr/abl* również aktywująco wpływające na oś HIF1/VEGF [4,8,31,48].

Ocena stopnia angiogenezy opiera się na badaniach bezpośrednich (morfologicznych) z użyciem metod m.in. immunohistochemicznej oraz immunofluorescencyjnej z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko CD34, CD31 oraz czynnikowi VIII. Częsteczką CD34 jest transbłonową glikoproteiną, należącą do rodziny sialomucyn. Ulega ekspresji na komórkach prekursorowych układu krwiotwórczego, komórkach śródbłonka małych naczyń krwionośnych oraz nowotworach wywodzących się z komórek śródbłonka. Reakcja immunohistochemiczna z antygenem CD34 uwidacznia duże i małe naczynia o różnym stopniu dojrzałości. Czynnik VIII, glikoproteina podstawowa w procesach krzepnięcia krwi, w badaniach strukturalnych wybarwia duże, dojrzałe naczynia. Częsteczką CD31, białko adhezyjne płytek i śródbłonka (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) należy do nadrodziny immunoglobulin i ulega ekspresji zarówno na komórkach śródbłonka naczyń, jak i na powierzchni neutrofilów, monocytów, limfocytów T i B, płytek krwi oraz komórek nowotworowych. W badaniach morfologicznych z użyciem antygeny CD31 można uwidocznić naczynia różnych rozmiarów, zarówno niedojrzałe, jak i dojrzałe. Ponieważ ekspresja antygeny CD31 obserwowana jest zarówno na komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych, jak również naczyniach limfatycznych, różnicowanie między tymi dwoma rodzajami naczyń opierało się do niedawna na dodatkowej ocenie markerów błony podstawnej, w tym kolagenu typu IV oraz obecności erytrocytów w świetle naczynia, wskazując na naczynia krwionośne [29,35]. Ze względu na brak pełnej swoistości pojedynczego przeciwciała zwykle wykonuje się panel reakcji. Oceniając bezpośrednio angiogenezę można się oprzeć na szacowaniu gęstości naczyń krwionośnych (microvessel density, MVD), gdzie określana jest średnia liczba naczyń/mm², wyliczana w trzech najbardziej unaczynionych miejscach („hot spots”) lub na określeniu powierzchni lub objętości naczyń w trzech najbardziej unaczynionych punktach za pomocą metody Chalkleya [15]. Alternatywnie, parametry angiogenezy (liczba, powierzchnia i gęstość naczyń) można uzyskać dzięki komputerowej analizie morfometrycznej [11]. Badania pośrednie angiogenezy polegają na pomiarze stężenia cytokin proangiogennych w płynach ustrojowych za pomocą ilościowego testu immunoenzymatycznego (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) lub ocenie ekspresji VEGF metodą Western blot, reakcji łańcuchowej polimerazy qPCR (quantitative polymerase chain reaction), oraz w badaniach immunohistochemicznych czynników stymulujących angiogenezę w tkance zmienionej nowotworowo.

LIMFANGIOGENEZA

Limfangiogeneza to proces rozrostu kapilar z istniejącej już sieci naczyń limfatycznych [62]; w warunkach fizjologicznych do rozwoju naczyń chłonnych dochodzi

w czasie embriogenezy. Limfangiogenezę stwierdza się w rozrostach nowotworowych i procesach zapalnych, a także w procesie gojenia ran. Podczas, gdy procesy angiogenezy były przedmiotem licznych, intensywnych badań w ciągu kilku ostatnich dekad, limfangiogeneza jest relatywnie słabo poznana.

W procesie rozrostu naczyń chłonnych główną rolę odgrywają cytokiny o działaniu mitogennym względem śródbłonka naczyń, zwłaszcza czynniki VEGF-C i -D, a także VEGF-A. VEGF-C i -D są najważniejszymi czynnikami stymulującymi procesy limfangiogenezy zarówno w życiu płodowym, jak i pozapłodowym i w rozrostach nowotworowych; są ligandami receptorów VEGFR-2 i VEGFR-3. Związanie VEGFR-3 przez VEGF-C i -D prowadzi do stymulacji limfangiogenezy nowotworowej, migracji komórek nowotworowych do naczyń limfatycznych i wzrostu przepuszczalności naczyń [62]. Aktywacja osi VEGF-C-VEGFR-3 wydłuża czas przeżycia i promuje proliferację komórek nowotworowych w badaniach *in vitro* [57]. Warto podkreślić, że działanie VEGF-C i VEGF-D nie ogranicza się wyłącznie do promowania limfangiogenezy. Będąc ligandami zarówno VEGFR-2, jak i VEGFR-3 omawiane czynniki biorą także udział w angiogenezie. Podobnie VEGF-A, jest nie tylko głównym aktywatorem angiogenezy, ale także przez receptor VEGFR-2, promuje procesy powstawania nowych naczyń chłonnych.

Dzięki odkryciu swoistych markerów limfangiogenezy w ostatnich latach wiedza o rozwoju i funkcjonowaniu układu limfatycznego stale się poszerza. Ważnym markerem limfangiogenezy jest receptor hialuronianu (LYVE-1, lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor) [19]. LYVE-1 bierze udział nie tylko w metabolizmie i transporcie kwasu hialuronowego z tkanek do naczyń limfatycznych, ale także w migracji komórek nowotworowych do narządów limfatycznych [17,20]. LYVE-1 wykazuje częściową homologię strukturalną z białkiem CD44, którego nadmierna ekspresja na komórkach nowotworowych koreluje z większą zdolnością do tworzenia przerzutów [45]. Inne białka wykorzystywane do oceny nasilenia procesu limfangiogenezy to Prox-1 i podoplanina (PDPN). Prox-1 jest czynnikiem transkrypcyjnym, ulegającym ekspresji w komórkach śródbłonka naczyń limfatycznych, biorącym udział w ich wzroście [50,62]. Natomiast PDPN, należąc do transbłonowych glikoprotein typu mucynowego, bierze udział w procesach adhezji i migracji komórek śródbłonka i jest obecna na śródbłonku limfatycznym, a jej ekspresja jest kontrolowana przez Prox-1. Wśród innych ważnych znaczników limfangiogenezy wymienia się także neuropilinę 2 (NRP2), będącą receptorem wiążącym VEGF-C. [50]. Omawiane markery są wykorzystywane do oceny gęstości naczyń limfatycznych (lymphatic vessel density, LVD), analogicznie do MVD. Innym sposobem pomiaru limfangiogenezy są badania pośrednie, określające stężenie w płynach ustrojowych lub ekspresję tkankową głównych aktywatorów limfangiogenezy VEGF-C i -D oraz receptora VEGFR-3.

Ważną rolę w progresji nowotworu pełnią enzymy degradujące macierz zewnątrzkomórkową (extracel-

lular matrix, ECM). Należą do nich metaloproteiny (matrix metalloproteinases, MMP), rodzina 24 zależnych od cynku endoproteinaz. Pod względem oddziaływania na substraty metaloproteiny dzieli się na sześć grup: kolagenazy (MMP-1,-8,-13), żelatynazy (MMP-2 i MMP-9), stromelizyny (MMP-3,-10,-11,-19), matrilizyny (MMP-7,-26), błonowe metaloproteiny (MT-MMP, membrane type metalloproteinases; MMP-14,-15,-16,-17,-23,-24,-25) oraz grupę heterogenną (MMP-12,-20,-21,-27,-29). Metaloproteiny są ważne w wielu procesach fizjologicznych, a także w procesach migracji i przerzutowania komórek nowotworowych. Ich rola w procesie nowotworzenia polega na niekontrolowanej degradacji macierzy pozakomórkowej, ułatwiającej rozwój unaczynienia krwionośnego i chłonnego, inwazję komórek nowotworowych oraz tworzenie odległych przerzutów [9]. Szczególne znaczenie w promowaniu angio- i limfangiogenezy przypisuje się metaloproteinom MMP-2 (żelatynaza A) i MMP-9 (żelatynaza B), degradującym kolageny typu IV, V, VII i X (które są ważnymi składnikami macierzy), jak również fibronektynę, która jest obecna w błonie podstawnej śródbłonna naczyń [14,33]. Do degradacji ECM dochodzić może także w przebiegu innych mechanizmów. Wykazano, że angiogenina, białko należące do nadrodziny rybonukleaz tworzy kompleksy z aktyną i stymuluje aktywator plazminogenu, który degraduje białka błony podstawnej fibronektynę i lamininę [18,19].

ANGIOGENEZA W RÓŻNYCH TYPAH CHŁONIAKÓW

Liczne prace opublikowane w ciągu ostatnich dekad, wykazują ścisły związek między unaczynieniem guza a jego stopniem złośliwości histologicznej i zaawansowania klinicznego oraz niekorzystnym rokowaniem. Pierwsze hipotezy przypisujące angiogenezie duże znaczenie w rozwoju nowotworów litych powstały w latach 70 ub.w., kiedy zauważono, że do progresji procesu nowotworowego konieczne jest powstawanie nowej sieci naczyniowej [9]. Liczne, późniejsze doniesienia potwierdzają wcześniejsze obserwacje i jednoznacznie wskazują na istnienie korelacji między nasileniem angiogenezy a złym rokowaniem w chorobach nowotworowych. W patogenezie białaczek i innych złośliwych rozrostów hematologicznych rolę angiogenezy opisano po raz pierwszy w 1994 r. Vacca i wsp. wykazali w szpiczaku mnogim dodatnią korelację nasilenia procesu angiogenezy z zaawansowaniem choroby [59]. Następane badania potwierdzają, że stopień unaczynienia nowotworu mierzony zarówno metodami bezpośrednimi, jak i pośrednimi jest również związany z typem histologicznym guza, w tym z przynależnością do linii B lub T oraz rokowaniem choroby. Należy jednak podkreślić, że wyniki badań mogą być trudne w interpretacji w związku z heterogennością badanych grup pod względem typu histologicznego choroby, jak i rodzajem podjętego leczenia. Wzrost nasilenia angiogenezy, mierzony gęstością naczyń w guzie (MVD), obserwowano w chłoniakach z obwodowych komórek T (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) w porównaniu do chłoniaków typu B-komórkowego [12]. W badaniach

oceniających ekspresję VEGF w chłoniakach wykazano również znacząco wyższą ekspresję tych czynników w PTCL niż chłoniakach indolentnych z linii B. W grupie chłoniaków B-komórkowych, postaci o wyższym stopniu złośliwości charakteryzowały się wyższą wartością MVD w porównaniu do typów indolentnych [58]. Podobnej korelacji nie stwierdzili Wróbel i wsp., którzy nie wykazali istotnych różnic w stężeniu surowiczego VEGF w zależności od stopnia złośliwości różnych podtypów chłoniaków nieziarnicznych w badaniach metodą ELISA [67]. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) wyższe stężenie rozpuszczonego VEGF w surowicy było negatywnym czynnikiem rokowniczym czasu przeżycia chorych, a w grupie chorych na różne podtypy nieziarnicznych chłoniaków złośliwych B-komórkowych wiązało się z brakiem odpowiedzi na leczenie [1,53].

ANGIOGENEZA W PIERWOTNIE SKÓRNYCH CHŁONIAKACH T-KOMÓRKOWYCH

Angiogeneza w tej grupie chłoniaków nieziarnicznych jest stosunkowo słabo poznana. W 1997 r. Vacca i wsp. wykazali, że w ziarniniaku grzybiastym (mycosis fungoides, MF), angiogeneza, mierzona metodą MVD, jest znacząco większa w skórze zmienionej chorobowo w porównaniu do skóry niezmięnionej klinicznie u pacjentów z MF, jak również skórze zdrowej z grupy kontrolnej [60]. Wysoka wartość MVD korelowała ze stopniem zaawansowania zmian skórnych. W stadium wczesnym, związanym z występowaniem płaskich plam rumieniowych i rumieniowo złuszczyjących, MVD nie różniła się znacząco od skóry zdrowej, jednak wzrastała wraz ze stopniem zaawansowania choroby i była najwyższa w zmianach guzowatych [60]. Podobne wyniki opublikowali Mazur i wsp. którzy oceniali MVD w biopsjach MF i skóry zdrowej metodą immunohistochemiczną z zastosowaniem przeciwciała anti-CD34 [32]. W innej pracy, koncentrującej się na angiogenezie mierzonej w sposób bezpośredni wykazano, że MVD w skórze pobranej ze zmian wczesnych MF (plamy rumieniowe i blaszki) nie różni się znacząco nie tylko od skóry zdrowej, ale także i od zmian o charakterze przyłuszczyca plackowatej, choroby skóry o charakterze zapalnym, przechodzącej w części przypadków w ziarniniaka grzybiastego [22].

Zdolność do degradacji macierzy pozakomórkowej jest jednym z warunków umożliwiających inwazję i rozprzestrzenianie się nowotworu. U pacjentów z MF obserwowano ekspresję enzymów degradujących ECM, MMP-2 i MMP-9, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [49,60]. Ekspresję uwidoczniono nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych; była silnie związana z progresją nowotworową w skórze [49,60]. Do degradacji ECM w MF dochodzi także w wyniku innych mechanizmów. W pracy, obejmującej 36 pacjentów w różnych stadiach MF i SzS, Miyagaki i wsp. wykazali podwyższone stężenie angiogeniny zarówno w surowicy, jak i biopsjach

zmian skórnych, a statystycznie istotne różnice stwierdzono między grupą chorych w stadium erytrodermii (pacjenci z erytrodermicznym wariantem MF, jak i SzS) a grupą kontrolną – zdrową [34]. W badaniach immunohistochemicznych wykazano ponadto, że ekspresja tego białka była widoczna zarówno w limfocytach infiltrujących tkankę, jak i w komórkach śródbłonna naczyń w obrębie zmian skórnych [34].

W 2014 r. Pileri i wsp. wykazali ekspresję mRNA *VEGF-A* w biopsjach skóry zmienionej w przebiegu MF [44]. Ekspresja była obecna nie tylko w nowotworowych limfocytach T, ale także w aktywowanych limfocytach T, chociaż w tych ostatnich była znacząco niższa. W badaniu nie stwierdzono znaczących różnic w ekspresji *VEGF-A* między wczesnymi a zaawansowanymi stadiami choroby, co może sugerować, że ekspresja tego podstawowego czynnika proangiogenego jest raczej fenomenem wczesnym, związanym zarówno z inicjacją choroby jak i jej progresją. Wychodząc z założenia, że u podstaw zwiększonej ekspresji *VEGF* w komórkach nowotworowych MF leżą zaburzenia regulacji ścieżek sygnałowych, Krejsgaard i wsp. wykazali, że podwyższona ekspresja *VEGF* jest związana z nadmierną aktywacją kinaz Jak3 (Janus kinase 3, JAK3) oraz c-Jun N-końcowej (c-Jun N-terminal kinase, JNK) [26].

LIMFANGIOGENEZA W RÓŻNYCH TYPAH CHŁONIAKÓW

W badaniach dotyczących onkogenezy bardzo długo rozpatrywano wyłącznie zaangażowanie naczyń krwionośnych w proces przerzutowania. Ostatnie lata wskazują na rolę limfangiogenezy na tym etapie progresji choroby nowotworowej. Zaobserwowano korelację między gęstością naczyń limfatycznych (LVD) i ekspresją niektórych markerów limfatycznych a rozwojem przerzutów w węzłach chłonnych zarówno w niektórych nowotworach litych, jak i w rozrostach hematologicznych. W badaniach nad ziarnicą złośliwą (chłoniak Hodgkina, Hodgkin lymphoma, HL) Rueda i wsp. wykazali wzrost ekspresji *VEGF-C* na poziomie białka zarówno w surowicy chorych w porównaniu z grupą osób zdrowych, jak i w biopsjach węzłów chłonnych pacjentów w porównaniu do węzłów zmienionych odczynowo [51]. Wykazali ponadto, że wysoki tkankowy poziom ekspresji *VEGF-C* jest czynnikiem negatywnym prognostycznie, związanym z krótszym czasem przeżycia bez objawów choroby. W badaniach *in vitro* stwierdzili ekspresję *VEGF* w liniach komórek HL zarówno w warunkach normoksji, jak i hipoksji [51]. W odniesieniu do chłoniaków nieziarnicznych, wykazano zależność między LVD, jak i ekspresją tkankową *VEGF-C* a stopniem złośliwości nowotworu, wskazując, że wyższe wartości badanych parametrów obserwowane są w chłoniakach agresywnych w porównaniu do postaci indolentnych [30]. Stwierdzono ponadto korelację między wysoką ekspresją *VEGF-C* a krótszym czasem przeżycia w chłoniakach nieziarnicznych, a także istotną statystycznie korelację między ekspresją *VEGF-C* i *VEGF-A*, co świadczy o wzajemnym wpływie czynników proangiogennych i prolifangiogennych na przebieg choroby [41].

LIMFANGIOGENEZA W PIERWOTNIE SKÓRNYCH CHŁONIAKACH T-KOMÓRKOWYCH

Wśród badań nad limfangiogenezą w rozrostach hematologicznych stosunkowo niewiele uwagi poświęcono pierwotnie skórnym chłoniakom T-komórkowym. W pracy oceniającej proces limfangiogenezy w grupie chorych z erytrodermiczną postacią MF oraz z zespołem Sezary'ego, w badaniu bezpośrednim metodą immunohistochemiczną z wykorzystaniem przeciwciał anti-PDPN i anti-CD31 wykazano wzrost wartości LVD u pacjentów z SzS w porównaniu do grupy erytrodermicznej MF [24]. W tej samej grupie chorych oceniano również poziom ekspresji *VEGF-C* i *VEGFR-3* w biopsjach skórnych. Wykazano wyższy poziom ekspresji *VEGFR-3* w grupie chorych z SzS, podczas gdy poziom ekspresji *VEGF-C* był porównywalny w obu grupach. Autorzy stwierdzili, że ekspresja *VEGF-C* i *VEGFR-3* nie była uwidoczniona na komórkach śródbłonna naczyń, a omawiane czynniki ulegały ekspresji na komórkach warstw ponadpodstawnych naskórka. Według tych autorów, może to sugerować wpływ *VEGF-C* i *VEGFR-3* na proliferację naczyń chłonnych w górnych warstwach skóry właściwej i ułatwiać migrację limfocytów do skóry właściwej i naskórka [24]. W innym badaniu, u chorych z MF obserwowano odmienny wzór ekspresji *VEGFR-3*. Była widoczna zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach podścieliska: fibroblastach i komórkach śródbłonna naczyń. Obserwowano ją nie tylko w zmianach guzowatych i blaszkowatych, reprezentujących stadia zaawansowane, ale także w zmianach plamistych, charakterystycznych dla stadium wczesnego [42].

LECZENIE ANTYANGIOGENNE W CTCL

Obecnie uważa się angiogenezę, a także limfangiogenezę za podstawowe procesy w rozwoju i tworzeniu przerzutów zarówno w nowotworach litych jak i w rozrostach hematologicznych, co klinicznie znajduje odzwierciedlenie we wprowadzaniu do leczenia kolejnych substancji o działaniu antyangiogenym [10]. Obecnie jest zarejestrowanych lub w trakcie badań klinicznych kilka grup substancji antyangiogennych o różnych mechanizmach działania. Wśród nich wymienia się m.in. przeciwciała anti *VEGF* (bewacizumab), inhibitory kinazy tyrozynowej *VEGFR* (sunitinib), inhibitory rapamycyny (temsirolimus), inhibitory deacetylazy histonowej (vorinostat, panobinostat, romidepsyna), inhibitory proteasomu (bortezomib) i immunomodulatory o działaniu antyangiogenym (talidomid, lemalidomid) [3,28,38,46,56,64,66].

Interesującą grupą leków o działaniu antyangiogenym, wykorzystywaną w leczeniu CTCL, są inhibitory deacetylazy histonowej (HDIs). Działają przez hamowanie deacetylaz histonów (HDACs), swoistych enzymów biorących udział w epigenetycznej regulacji ekspresji genów. Cechą charakterystyczną wielu nowotworów jest obserwowana na poziomie komórkowym nadexpresja HDACs, zmniejszenie poziomu acetylacji histo-

nów i wyciszenie transkrypcyjne genów [54]. Inhibitory deacetylazy histonowej hamują aktywność HDACs przez ich wiązanie z domeną katalityczną, wzrost acetylacji histonów i ekspresji genów [13]. Aktywność przeciwnowotworowa HDIs opiera się na hamowaniu cyklu komórkowego, indukowaniu różnicowania i apoptozy komórek nowotworowych [37]. Wywierają również silne działanie antyangiogenne. Zarejestrowanych jest 15 związków o charakterze inhibitorów deacetylazy histonowej, spośród których dwa preparaty vorinostat i romidepsyna są zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w leczeniu CTCL. Vorinostat (SAHA) jest zarejestrowany w leczeniu II i następnym rzutów MF i SzS u chorych z oporną na leczenie, nawrotową postacią choroby [6]. W wieloosrodkowym badaniu fazy IIB obejmującej 74 chorych z zaawansowanym CTCL bez poprawy klinicznej, po wcześniejszym zastosowaniu dwóch odmiennych terapii przeciwnowotworowych, zaobserwowano odpowiedź na leczenie vorinostatem w dawce 400 mg/d doustnie u 30% chorych, trwającą średnio 6 miesięcy. W tej samej grupie okres wolny od progresji choroby wyniósł 10 miesięcy. Zaobserwowane działania niepożądane vorinostatu były stosunkowo łagodne i najczęściej obejmowały biegunkę, zmęczenie, nudności, utratę apetytu. Wśród poważnych działań niepożądanych wymieniano zatokowość płucną i małopłytkowość [40]. W badaniu II fazy porównującym odmienne schematy podawania vorinostatu (dawka 400 mg/d w sposób ciągły vs. 2×300mg przez 3-5 dni/tyg. vs. 2×300 mg/d przez 4 dni, a następnie po tygodniowej przerwie 2×200 mg/d w terapii ciągłej) wykazano, że przyjmowanie leku w sposób ciągły wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, a dawka dzienna 400 mg charakteryzuje się najmniejszą toksycznością [7]. W Polsce vorinostat jest dostępny w trybie importu docelowego, a według rekomendacji Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) może być stosowany jako lek II i III rzutu zarówno we wczesnych jak i późnych postaciach MF w monoterapii, w połączeniu ze steroidoterapią, fototerapią, interferonem- α lub chemioterapią [55].

Drugim lekiem z grupy inhibitorów HDACs jest romidepsyna, cykliczny peptyd, syntezowany przez bakterie *Chromobacterium violaceum*. W badaniach wieloosrodkowych II fazy, obejmujących grupę 167 chorych z CTCL po co najmniej jednej terapii systemowej stwierdzono odpowiedź kliniczną, trwającą średnio 13 miesięcy u 34% pacjentów, a co ważne, 95% badanych zgłaszało znaczną redukcję świądu w przebiegu leczenia [25,43,61]. Wśród wymienianych działań niepożądanych terapii najczęściej występowały zakażenia, nudności i wymioty, zaburzeni łaknienia, zmęczenie, odchylenia w zapisie EKG i obrazie krwi. Poważne działania niepożądane obejmowały zakażenia i sepsę, arytmie nadkomorowe i komorowe, neutropenię oraz małopłytkowość [43,61]. Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) rekomenduje romidepsin (preparat dostępny w Polsce w ramach importu docelowego) jako lek II rzutu w zaawansowanych postaciach MF oraz w SzS [55].

W trakcie badań klinicznych II fazy znajduje się trzeci lek z grupy HDIs, panobinostat (LBH 589) [5]. W otwartym badaniu II fazy w grupie pacjentów z opornym na standardowe leczenie MF i SzS wykazano aktywność preparatu doustnego, akceptowalny profil bezpieczeństwa i objawy niepożądane, z których najczęściej występowały zmęczenie, nudności i wymioty oraz małopłytkowość [5].

PODSUMOWANIE

Badania nad angiogenezą i limfangiogenezą wskazują niewątpliwie na znaczącą rolę w patogenezie i progresji nie tylko guzów litych, ale również rozrostów hematologicznych (w tym różnych postaci chłoniaków). Wprowadzone do leczenia czynniki antyangiogenne stanowią nowe, obiecujące podejście do terapii antynowotworowej. Znacznie mniej uwagi poświęcono jak dotąd obu procesom w rozwoju pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych. Nieliczne opublikowane prace na ten temat, sugerują jednak znaczący udział angiogenezy i limfangiogenezy w biologii oraz klinice omawianych rozrostów i w pełni uzasadniają konieczność dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aref S., Mabed M., Zalata K., Sakarana M., El Askalany H.: The interplay between c-myc oncogene expression and circulating vascular endothelial growth factor (sVEGF), its antagonist receptor, soluble Flt-1 in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): relationship to patient outcome. *Leuk. Lymphoma*, 2004; 45: 499-506
- [2] Autiero M., Waltenberger J., Communi D., Kranz A., Moons L., Lambrechts D., Kroll J., Plaisance S., De Mol M., Bono F., Kliche S., Fellbrich G., Ballmer-Hofer K., Maglione D., Mayr-Beyrle U. i wsp.: Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat. Med.*, 2003; 9: 936-943
- [3] Buckstein R., Meyer R.M., Seymour L., Biagi J., Mackay H., Laurie S., Eisenhauer E.: Phase II testing of sunitinib: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group IND Program Trials IND.182-185. *Curr. Oncol.*, 2007; 14: 154-161
- [4] Dews M., Homayouni A., Yu D., Murphy D., Sevigiani C., Wentzel E., Furth E.E., Lee W.M., Enders G.H., Mendell J.T., Thomas-Tikhon

- enko A.: Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nat. Genet.*, 2006; 38: 1060-1065
- [5] Duvic M., Dummer R., Becker J.C., Poulalhon N., Ortiz Romero P., Grazia Bernengo M., Lebbé C., Assaf C., Squier M., Williams D., Marshood M., Tai F., Prince H.M.: Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and -naïve patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur. J. Cancer*, 2013; 49: 386-394
- [6] Duvic M., Talpur R., Ni X., Zhang C., Hazarika P., Kelly C., Chiao J.H., Reilly J.F., Ricker J.L., Richon V.M., Frankel S.R.: Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*, 2007; 109: 31-39
- [7] Duvic M., Vu J.: Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007; 16: 1111-1120
- [8] Ferrara N., Kerbel R.S.: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005; 438: 967-974

- [9] Fink K., Boratyński J.: Rola metaloproteinaz w modyfikacji macierzy zewnątrzkomórkowej w nowotworowym wzroście inwazyjnym, w przrzutowaniu i angiogenezie. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 609-628
- [10] Folkman J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 1182-1186
- [11] Fox S.B., Leek R.D., Weekes M.P., Whitehouse R.M., Gatter K.C., Harris A.L.: Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis. *J. Pathol.*, 1995; 177: 275-283
- [12] Fukushima N., Satoh T., Sano M., Tokunaga O.: Angiogenesis and mast cells in non-Hodgkin's lymphoma: a strong correlation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2001; 42: 709-720
- [13] Grabarska A., Dmoszyńska-Graniczka M., Nowosadzka E., Stepulak A.: Histone deacetylase inhibitors – molecular mechanisms of actions and clinical applications. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 722-735
- [14] Grant D.S., Kibbey M.C., Kinsella J.L., Cid M.C., Kleinman H.K.: The role of basement membrane in angiogenesis and tumor growth. *Path. Res. Pract.*, 1994; 190: 854-863
- [15] Hansen S., Grabau D.A., Sørensen F.B., Bak M., Vach W., Rose C.: The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design on 836 breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 139-146
- [16] Haugsten E.M., Wiedlocha A., Olsnes S., Wesche J.: Roles of fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. *Mol. Cancer Res.*, 2010; 8: 1439-1452
- [17] Hirakawa S., Hong Y.K., Harvey N., Schacht V., Matsuda K., Libermann T., Detmar M.: Identification of vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling of isolated blood vascular and lymphatic endothelial cells. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162: 575-586
- [18] Hu G., Riordan J.F., Vallee B.L.: Angiogenin promotes invasiveness of cultured endothelial cells by stimulation of cell-associated proteolytic activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 12096-12100
- [19] Hu G.F., Riordan J.F.: Angiogenin enhances actin acceleration of plasminogen activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 197: 682-687
- [20] Jackson D.G.: New molecular markers for the study of tumor lymphangiogenesis. *Anticancer Res.*, 2001; 21: 4279-4283
- [21] Jackson D.G., Prevo R., Clasper S., Banerji S.: LYVE-1, the lymphatic system and tumor lymphangiogenesis. *Trends Immunol.*, 2001; 22: 317-321
- [22] Jankowska-Konsur A., Maj J., Woźniak Z., Baran E.: Ocena angiogenezy u chorych na ziarniniaka grzybiastego. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2009; 26: 186-189
- [23] Kaelin W.G.Jr.: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 680s-684s
- [24] Karpova M.B., Fujii K., Jenni D., Dummer R., Urošević-Maiwald M.: Evaluation of lymphangiogenic markers in Sézary syndrome. *Leuk. Lymphoma*, 2011; 52: 491-501
- [25] Kim Y.H., Demierre M.F., Kim E.J., Lerner A., Rook A.H., Duvic M., Robak T., Samtsov A., McCulloch W., Chen S.C., Waksman J., Nichols J., Whittaker S.: Clinically meaningful reduction in pruritus in patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with romidepsin. *Leuk. Lymphoma*, 2013; 54: 284-289
- [26] Krejsgaard T., Vetter-Kauczok C.S., Woetmann A., Lovato P., Labuda T., Eriksen K.W., Zhang Q., Becker J.C., Ødum N.: Jak3 – and JNK-dependent vascular endothelial growth factor expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Leukemia*, 2006; 20: 1759-1766
- [27] Kwon H.J., Kim G.E., Lee Y.T., Jeong M.S., Kang I., Yang D., Yeon E.J.: Inhibition of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase and downstream signaling pathways by Compound C. *Cell. Signal.*, 2013; 25: 883-897
- [28] Levine A.M., Tulpule A., Quinn D.I., Gorospe G.3rd, Smith D.L., Hornor L., Boswell W.D., Espina B.M., Groshen S.G., Masood R., Gill P.S.: Phase I study of antisense oligonucleotide against vascular endothelial growth factor: decrease in plasma vascular endothelial growth factor with potential clinical efficacy. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 1712-1719
- [29] Lymboussaki A., Partanen T.A., Olofsson B., Thomas-Crusells J., Fletcher C.D., de Waal R.M., Kaipainen A., Alitalo K.: Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. *Am. J. Pathol.*, 1998; 153: 395-403
- [30] Ma S.P., Lin M., Liu H.N., Yu J.X.: Lymphangiogenesis in non-Hodgkin's lymphoma and its correlation with cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C. *Oncol. Lett.*, 2012; 4: 695-700
- [31] Mayerhofer M., Valent P., Sperr W.R., Griffin J.D., Sillaber C.: BCR/ABL induces expression of vascular endothelial growth factor and its transcriptional activator, hypoxia inducible factor-1a, through a pathway involving phosphoinositide 3-kinase and the mammalian target of rapamycin. *Blood*, 2002; 100: 3767-3775
- [32] Mazur G., Woźniak Z., Wróbel T., Maj J., Kuliczowski K.: Increased angiogenesis in cutaneous T-cell Lymphomas. *Pathol. Oncol. Res.*, 2004; 10: 34-36
- [33] Mignatti P., Rifkin D.B.: Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol. Rev.*, 1993; 73: 161-195
- [34] Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., Akamata K., Ohmatsu H., Fujita H., Asano Y., Tada Y., Kadono T., Sato S.: Angiogenin levels are increased in lesional skin and sera in patients with erythrodermic cutaneous T cell lymphoma. *Arch. Dermatol. Res.*, 2012; 304: 401-406
- [35] Nerlich A.G., Schleicher E.: Identification of lymph and blood capillaries by immunohistochemical staining for various basement membrane components. *Histochemistry*, 1991; 96: 449-453
- [36] Nicosia R.F., T'chao R., Leighton J.: Interactions between newly formed endothelial channels and carcinoma cells in plasma clot culture. *Clin. Exp. Metastasis*, 1986; 4: 91-104
- [37] Noureen N., Rashid H., Kalsoom S.: Identification of type-specific anticancer histone deacetylase inhibitors: road to success. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010; 66: 625-633
- [38] O'Connor O.A., Wright J., Moskowitz C., Muzzy J., MacGregor-Cortelli B., Stubblefield M., Straus D., Portlock C., Hamlin P., Choi E., Dumetrescu O., Esseltine D., Trehu E., Adams J., Schenkein D., Zelenetz A.D.: Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 676-684
- [39] Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R., Zackheim H., Duvic M., Estrach T., Lamberg S., Wood G., Dummer R., Ranki A., Burg G., Heald P. i wsp.: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 1713-1722
- [40] Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M., Pacheco T.R., Foss F.M., Parker S., Frankel S.R., Chen C., Ricker J.L., Arduino J.M., Duvic M.: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3109-3115
- [41] Paydas S., Seydaoglu G., Ergin M., Erdogan S., Yavuz S.: The prognostic significance of VEGF-C and VEGF-A in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk. Lymphoma*, 2009; 50: 366-373
- [42] Pedersen I.H., Willerslev-Olsen A., Vetter-Kauczok C., Krejsgaard T., Lauenborg B., Kopp K.L., Geisler C., Bonefeld C.M., Zhang

- Q., Wasik M.A., Dabelsteen S., Woetmann A., Becker J.C., Odum N.: Vascular endothelial growth factor receptor-3 expression in mycosis fungoides. *Leuk. Lymphoma*, 2013; 54: 819-826
- [43] Piekarczyk R.L., Frye R., Turner M., Wright J.J., Allen S.L., Kirschbaum M.H., Zain J., Prince H.M., Leonard J.P., Geskin L.J., Reeder C., Joske D., Figg W.D., Gardner E.R., Steinberg S.M. i wsp.: Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 5410-5417
- [44] Pileri A., Agostinelli C., Righi S., Fuligni F., Bacci F., Sabattini E., Patrizi A., Pileri S.A., Piccaluga P.P.: A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) expression in mycosis fungoides. *Histopathology*, 2015; 66: 173-181
- [45] Prevo R., Banerji S., Ferguson D.J., Clasper S., Jackson D.G.: Mouse LYVE-1 is an endocytic receptor for hyaluronan in lymphatic endothelium. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 19420-19430
- [46] Pro B., Younes A., Albitar M., Dang N.H., Samaniego F., Romaguera J., McLaughlin P., Hagemester F.B., Rodriguez M.A., Clemons M., Cabanillas F.: Thalidomide for patients with recurrent lymphoma. *Cancer*, 2004; 100: 1186-1189
- [47] Rak J., Filmus J., Kerbel R.S.: Reciprocal paracrine interactions between tumour cells and endothelial cells: the 'angiogenesis progression' hypothesis. *Eur. J. Cancer*, 1996; 32A: 2438-2450
- [48] Rak J., Mitsuhashi Y., Bayko L., Filmus J., Shirasawa S., Sasazuki T., Kerbel R.S.: Mutant *ras* oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor of tumor angiogenesis. *Cancer Res.*, 1995; 55: 4575-4580
- [49] Rasheed H., Tolba Fawzi M.M., Abdel-Halim M.R., Eissa A.M., Mohammed Salem N., Mahfouz S.: Immunohistochemical study of the expression of matrix metalloproteinase-9 in skin lesions of mycosis fungoides. *Am. J. Dermatopathol.*, 2010; 32: 162-169
- [50] Rodriguez-Niedenführ M., Papoutsis M., Christ B., Nicolaidis K.H., von Kaisenberg C.S., Tomarev S.I., Wilting J.: *Prox1* is a marker of ectodermal placodes, endothelial compartments, lymphatic endothelium and lymphangioblasts. *Anat. Embryol.*, 2001; 204: 399-406
- [51] Rueda A., Olmos D., Vicioso L., Quero C., Gallego E., Pajares-Hachero B.I., Mendiola M., Casanova M., Álvarez M., Provencio M., Alba E.: Role of vascular endothelial growth factor C in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2015; 7: 1-9
- [52] Salven P., Orpana A., Teerenhovi L., Joensuu H.: Simultaneous elevation in the sera concentrations of angiogenic growth factors VEGF and bFGF is independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin's lymphoma: a single institution study of 200 patients. *Blood*, 2000; 96: 3712-3718
- [53] Salven P., Teerenhovi L., Joensuu H.: A high pretreatment serum basic fibroblast growth factor concentration is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1999; 94: 3334-3339
- [54] Schneider-Stock R., Ocker M.: Epigenetic therapy in cancer: molecular background and clinical development of histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors. *IDrugs*, 2007; 10: 557-561
- [55] Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W., Meder J., Zaucha J.M., Walewski J.: Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Przegl. Dermatol.*, 2010; 97: 225-242
- [56] Stopeck A.T., Unger J.M., Rimsza L.M., Bellamy W.T., Iannone M., Persky D.O., Leblanc M., Fisher R.I., Miller T.P.: A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. *Leuk. Lymphoma*, 2009; 50: 728-735
- [57] Su J.L., Yen C.J., Chen P.S., Chuang S.E., Hong C.C., Kuo I.H., Chen H.Y., Hung M.C., Kuo M.L.: The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br. J. Cancer*, 2007; 96: 541-545
- [58] Tzankov A., Heiss S., Ebner S., Sterlacci W., Schaefer G., Augustin F., Fiegl M., Dirnhofer S.: Angiogenesis in nodal B-cell lymphomas: a high throughput study. *J. Clin. Pathol.*, 2007; 60: 476-482
- [59] Vacca A., Ribatti D., Roncali L., Ranieri G., Serio G., Silvestris F., Dammacco F.: Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 1994; 87: 503-508
- [60] Vacca A., Moretti S., Ribatti D., Pellegrino A., Pimpinelli N., Bianchi B., Bonifazi E., Ria R., Serio G., Dammacco F.: Progression of mycosis fungoides is associated with changes in angiogenesis and expression of the matrix metalloproteinases 2 and 9. *Eur. J. Cancer*, 1997; 33: 1685-1692
- [61] Whittaker S.J., Demierre M.F., Kim E.J., Rook A.H., Lerner A., Duvic M., Scarisbrick J., Reddy S., Robak T., Becker J.C., Samtsov A., McCulloch W., Kim Y.H.: Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 4485-4491
- [62] Wigle J.T., Harvey N., Detmar M., Lagutina I., Grosveld G., Gunn M.D., Jackson D.G., Oliver G.: An essential role for *Prox1* in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J.*, 2002; 21: 1505-1513
- [63] Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M. i wsp.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785
- [64] Witzig T.E., Vose J.M., Zinzani P.L., Reeder C.B., Buckstein R., Polikoff J.A., Bouabdallah R., Haioun C., Tilly H., Guo P., Pietronigro D., Ervin-Haynes A.L., Czuczman M.S.: An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2011; 22: 1622-1627
- [65] Wołowicz D.: Angiogeneza i limfangiogeneza w chłoniakach złośliwych niezrniaczkowych. *Acta Haematol. Polonica*, 2011; 42: 357-365
- [66] Woszył A., Korycka-Wołowicz A.: Angiogeneza i limfangiogeneza oraz ich znaczenie w niezrniaczkowych chłoniakach złośliwych. *Acta Haematologica Polonica*, 2010; 41: 21-33
- [67] Wróbel T., Mazur G., Usnarska-Zubkiewicz L., Kuliczowski K.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) serum concentration in non-Hodgkins lymphoma patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2004; 112: 919-923
- [68] Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J.: Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 2000; 407: 242-248
- [69] Younes A.: Angiogenesis in lymphoma – a short review. *Curr. Mol. Med.*, 2005; 5: 609-613

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.