

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Tumorangiogenese und
Antiangiogenesetherapie maligner
Tumore**

Beecken W-D, Shing Y

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (3) (Ausgabe
für Österreich), 7-14*

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



TUMORANGIOGENESE UND ANTIANGIOGENESE THERAPIE MALIGNER TUMORE

Summary

Angiogenesis, the outgrowth of new capillaries from preexisting vessels, is essential for tumor growth and progression. The mechanisms of angiogenesis are complex and well controlled (angiogenic cascade). In theory, each step of the angiogenic cascade is a potential target for cancer therapy. In this review we

focus on the mechanisms of angiogenesis and describe the inhibition of angiogenesis as a new concept in cancer therapy. We portray three specific inhibitors of angiogenesis (angiostatin, endostatin and antiangiogenic antithrombin) and summarize the results of clinical relevant studies with these inhibitors.

ZUSAMMENFASSUNG

Wachstum und Progression maligner Tumore sind angioge-

neseabhängig. Angiogenese, die Aussprossung von Kapillaren aus vorbestehenden Blutgefäßen, läuft in einer Sequenz von genau definierten Schritten ab (angiogene Kaskade). Da die Angio-

genese für das Wachstum maligner Tumore essentiell ist, stellt theoretisch jeder Schritt dieser Kaskade einen therapeutischen Angriffspunkt dar. Die vorliegende Übersicht faßt die Mechanismen der Angiogenese zusammen und berichtet über die Inhibition von Angiogenese als neues Konzept in der Therapie maligner Tumore (Antiangiogenesetherapie). Wir stellen drei spezifische Angiogeneseinhibitoren vor (Angiostatin, Endostatin und antiangiogenes Antithrombin) und berichten über klinikrelevante Untersuchungen zu diesen Faktoren.

Tabelle 1: Körpereigene Stimulatoren der Angiogenese

Fibroblast growth factors (FGF's)
Vascular endothelial growth factors (VEGF-A, B, C, D)
Angiopoietins (Ang-1, Ang-2)
Midkine
Pleiotropine
Platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF/TP)
Transforming growth factor α and β (TGF α und β)
Hepatocyte growth factor (HGF oder Scatter Factor)
Platelet derived growth factor (PDGF)
Epidermal growth factor (EGF)
Interleukin-8
Placental growth factor
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)
Tumor necrosis factor α (TNF α)
Angiogenin
Proliferin

Tabelle 2: Körpereigene Inhibitoren der Angiogenese

Thrombospondin 1 und 2
Interferone α , β , γ
Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP's)
Urokinase receptor antagonists
Platelet factor 4
Interleukins 1, 4 und 12
Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10)
Endostatin
Angiostatin
Fragmente von Laminin, Fibronektin und Prolaktin

TUMORANGIOGENESE

Es gilt heute als erwiesen, daß sowohl das Wachstum als auch die Progression und Metastasierung maligner Tumoren angiogeneseabhängig sind [1].

Normalerweise gehören die gefäßwandbildenden Endothelzellen zu den sich am seltensten teilenden Zellen des menschlichen Körpers [2]. Sie stehen unter enger Kontrolle von endogenen Angiogenesestimulatoren (Tabelle 1) und endogenen Angiogeneseinhibitoren (Tabelle 2). Unter physiologischen Bedingungen befinden sich diese Faktoren im Gleichgewicht (angiogene Balance). Im Rahmen dieses Gleichgewichtes findet ein zum Erhalt der funktionellen Gefäßwand notwendiger Zellumsatz, aber kein quantitativer Zuwachs an Endothelzellen statt [2]. Demzufolge findet unter physiologischen Bedingungen in den meisten Organen und Geweben keine

Angiogenese statt. Eine Ausnahme hiervon bildet das Endometrium der Frau, welches monatlich aufgebaut und wieder abgestoßen wird. Während der Aufbauphase des Endometriums findet Angiogenese statt. Ansonsten wird Angiogenese nur kurzzeitig und sehr kontrolliert für Prozesse wie z. B. Wundheilung aktiviert.

Durch die Entartung einer Körperzelle entsteht ein maligner Zellklon, welcher (unter gewissen Umständen) zu einem malignen Tumor heranwächst. Die Entartung normaler Körperzellen in maligne Tumorzellen ist nicht angiogeneseabhängig [3]. Nach Initiation des malignen Zellklons wächst dieser zunächst angiogeneseunabhängig (avaskuläre Phase). Zu diesem Zeitpunkt der Tumorprogression befindet sich der „Tumor“ noch im angiogenen Gleichgewicht. Die Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen wird in dieser Phase durch Diffusion aufrechterhalten. Wächst der Tumor über mikroskopische Dimensionen hinaus, kann die Versorgung der Tumorzellen aufgrund der zu weiten Diffusionsstrecke nicht mehr durch Diffusion aufrechterhalten werden [2, 4]. Zu diesem Zeitpunkt ist es für einen Tumor essentiell, die Angiogenese zu aktivieren. Dies bedeutet, daß eine weitere Größenzunahme des Tumors erst möglich ist, nachdem der Tumor die Angiogenese induziert hat. Maligne Zellklone, welche zu klinisch relevanten Tumorerkrankungen heranwachsen, durchlaufen an dieser Stelle den sogenannten „angiogenen Switch“ [3]. Das heißt, daß ein Tumorzellklon in die Lage versetzt wird, die Angiogenese zu stimulieren. Hieraus resultiert die

Verschiebung des „angiogenen Gleichgewichtes“. Es kommt zu einer Nettostimulation von Endothelzellproliferation und Gefäßwachstum (Angiogenese). Die Verschiebung des angiogenen Gleichgewichtes kann auf zweierlei Arten erreicht werden: entweder durch die gesteigerte Sekretion oder Freisetzung von Angiogenesestimulatoren oder durch die Hemmung der Sekretion oder Freisetzung von Angiogeneseinhibitoren [3, 5]. So konnten z. B. beim Blasenkarzinom Campbell und Kollegen zeigen, daß der endogene Angiogeneseinhibitor Thrombospondin-1 im Rahmen der Tumorprogression herunterreguliert wird [5].

Wird das angiogene Gleichgewicht in Richtung Angiogenesestimulation verschoben, kommt es zur Einleitung der „angiogenen Kaskade“. Den ersten Schritt dieser Kaskade bildet die Auflösung der extrazellulären Matrix und der vaskulären Basalmembran durch die Einwirkung von Proteasen wie z. B. Metalloproteinasen. Ist die Basalmembran eröffnet, wandern die Endothelzellen aus ihrem Verbund und orientieren sich in Richtung des angiogenen Stimulus. Gleichzeitig proliferieren die Endothelzellen und bilden gefäßähnliche Strukturen (Abbildung 1).

Bedingt durch die Stimulation von Angiogenese wird der Tumor mit Gefäßen versorgt. Dies ermöglicht die Sicherstellung der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen bis ins Tumorzentrum. Zusätzlich zu dem nutritiven Effekt haben die Endothelzellen, welche eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren produzieren, einen parakrinen,

stimulierenden Effekt auf die Tumorzellproliferation [6]. In dieser „vaskulären Phase“ der Tumorprogression proliferieren die Tumorzellen exponentiell [3]. Typische Tumorsymptome wie z. B. die Hämaturie beim Blasenkarzinom treten erst in der vaskulären Phase der Tumorprogression auf.

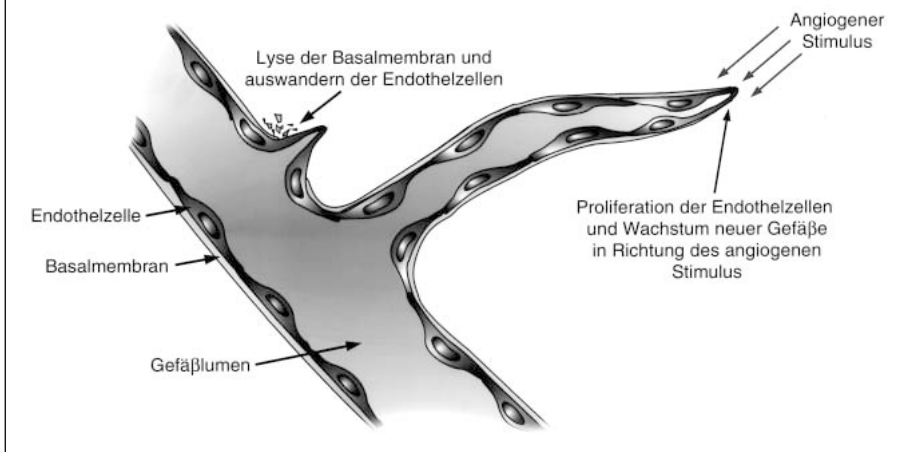
Durch die lokale Stimulation von Gefäßwachstum kommt es im Tumor, zumindest fokal, zur erhöhten Dichte von Blutgefäßen, verglichen mit dem Normalgewebe. Die Ausprägung der Gefäßdichte (vascular density) konnte in unterschiedlichen Tumorentitäten mit der Prognose der Erkrankung korreliert werden [7–10]. Auch erhöhte Werte für Angiogenesestimulatoren wie b-FGF und VEGF zeigten bei vielen Tumoren eine gute Korrelation mit der Prognose der Erkrankung [11–13]. In der Regel geht dabei eine hohe Gefäßdichte sowie eine erhöhte Expression von Angiogenesestimulatoren mit einer schlechteren Prognose einher.

ANTIANGIOGENESE THERAPIE MALIGNER TUMORE

Aufgrund der oben beschriebenen Abhängigkeit der Tumorprogression von der Angiogenese postulierte Judah Folkman bereits vor 28 Jahren die Möglichkeit, maligne Tumore mittels einer Antiangiogenesetherapie zu behandeln [14].

Inzwischen wurden zahlreiche spezifische und unspezifische Inhibitoren von Endothelzell-

Abbildung 1: Mechanismen der Angiogenese (modifiziert aus: Klagsbrun M und Moses MA. Molecular angiogenesis. Chemistry & Biology 1999; 6: R217–R224, mit Erlaubnis).



proliferation und Angiogenese isoliert und charakterisiert. Beim National Cancer Institute (NCI) in den Vereinigten Staaten von Amerika befinden sich derzeit 19 Angiogeneseinhibitoren in klinischer Testung, fünf davon bereits in Phase III-Studien (siehe Webpage des NCI [15]). Als besonders aktiv in der Behandlung maligner Tumoren in Tiermodellen erwiesen sich zwei aus Tumoren isolierte, spezifische Angiogeneseinhibitoren: Angiostatin und Endostatin. Im folgenden wollen wir die Charakteristika dieser beiden spezifischen Angiogeneseinhibitoren darstellen und die Ergebnisse klinikrelevanter Untersuchungen mit Endostatin und Angiostatin zusammenfassen. Abschließend berichten wir über einen dritten spezifischen Angiogeneseinhibitor, antiangiogenes Antithrombin III, welcher vor kurzem in unserem Labor isoliert wurde.

Angiostatin

Angiostatin wurde 1994 aus dem Urin von Mäusen, die ein Lewis-

Lung-Karzinom trugen, isoliert [16]. Die Aminosäuresequenz des 38 kDa großen Angiostatinmoleküls entspricht dem C-terminalen Segment des Gerinnungsfaktors Plasminogen.

Angiostatin inhibiert spezifisch die Proliferation von Endothelzellen *in vitro*. Konfluente, nicht-proliferierende Endothelzellen werden durch Angiostatin nicht beeinflusst. Andere Zellarten, wie z. B. Fibroblasten, Epithelien, glatte Muskelzellen und Tumorzellen, werden durch Angiostatin ebenfalls nicht in ihrer Proliferation behindert [16]. Das Ursprungsmolekül von Angiostatin, Plasminogen, inhibiert nicht die Proliferation von Endothelzellen. Andererseits hat das Angiostatinmolekül die blutkoagulatorische Aktivität von Plasminogen verloren.

In verschiedenen Tumormodellen wurde die inhibitorische Aktivität von Angiostatin auf das Tumorstromawachstum untersucht. In einer Untersuchung an drei humanen Tumormodellen in Mäusen (Prostata-Karzinom, Kolon-Karzinom

und Mamma-Karzinom) zeigte Angiostatin die beste Wirkung bei der Behandlung des Prostatakarzinoms (99 % Tumordinhibition) [17]. Auch mit rekombinant hergestelltem Angiostatin konnten Metastasen- und Tumormodelle in Mäusen erfolgreich therapiert werden [18, 19]. Die Transfektion der Angiostatin-cDNA in eine Glioblastomzelllinie führte zu einer 70 %igen Inhibition des Wachstums der Angiostatin-transfizierten Zelllinie im Vergleich zur vektortransfizierten Kontrolle [20].

Gately und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Prostatakarzinomzelllinien LNCaP, PC-3 und DU-145 humanes Plasminogen enzymatisch in Angiostatin überführen können [21]. Auch bei einer humanen Pankreaskarzinomzelllinie konnte gezeigt werden, daß die Zellen ein Enzym produzieren, welches humanes Plasminogen in Angiostatin konvertiert [22]. Im Mausmodell konnte Angiostatin den Effekt von ionisierender Bestrahlung auf das Tumorstromawachstum potenzieren, ohne die Nebenwirkungen der Behandlung zu verstärken [23, 24].

Kürzlich wurde die α/β -Untereinheit einer membranständigen ATP-Synthase auf Endothelzellen als Bindungsstelle für Angiostatin identifiziert [25].

Endostatin

Endostatin, ein 20 kDa großes enzymatisches Spaltprodukt von Kollagen XVIII, wurde erstmals aus dem Kulturüberstand von einer Maus-Hämangioendotheliomzelllinie (EOMA) isoliert [26]. Wie beim Plasminogen zeigt das Ursprungsmolekül keine

endothelzell- oder angiointerhibitorische Aktivität [26]. Die inhibitorische Wirkung von Endostatin beschränkt sich ausschließlich auf Endothelzellen. *In vitro* wurde die Proliferation von glatten Muskelzellen, Fibroblasten und unterschiedlichen Tumorzelllinien nicht durch Endostatin beeinflusst.

Sasaki und Kollegen [27] fanden unterschiedliche Proteolysefragmente von Kollagen XVIII in allen untersuchten Geweben von Mäusen (insbesondere in Testis und Niere). Im Serum und Urin von Mäusen ließen sich 120 ng/ml und 22 ng/ml Endostatin nachweisen [27]. Endostatin wurde im Hämofiltrat von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nachgewiesen [28]. Die Aminosäuresequenz dieses Endostatins ist allerdings gegenüber dem EOMA-Endostatin um 12 Aminosäuren verkürzt. Dieses verkürzte Endostatin zeigt keine endothelzellinhibitorische Aktivität [28].

In vivo zeigte Endostatin an vier verschiedenen murinen Tumormodellen (Lewis-Lung-Karzinom, T241-Fibrosarkom, B16F10-Melanoma und EOMA-Hämangiom) eine Regression auch fortgeschrittener Tumore (1–2 % des Körpergewichtes der Maus) [29]. Boehm und Kollegen konnten zeigen, daß die Behandlung fortgeschrittener Tumore in Mäusen mit Endostatin keine Resistenzentwicklung hervorruft [29]. Experimentelle Nierenkarzinome in Mäusen wurden erfolgreich mit rekombinantem Endostatin behandelt [30]. Eigene Untersuchungen mit rekombinantem Endostatin an einem orthotopen Prostatakarzinom-

modell in Mäusen zeigten Regressionen fortgeschrittener, Chemotherapie-resistenter und Androgen-unabhängiger Tumore [31]. In allen Untersuchungen konnten wir die Therapie nach dem PSA-Verlauf richten und bewerten (nicht publizierte Daten). In einem Maus-Tumorprogressionsmodell, welches die unterschiedlichen Schritte der Tumorprogression inklusive des angiogenen Switches durchläuft, zeigte Endostatin deutliche Wirkung [32]. Insbesondere inhibierte Endostatin in diesem Modell die Progression nach dem angiogenen Switch. Die Kombination von Endostatin und Angiostatin zeigte in diesem Modell die stärkste Wirkung auf Tumore in der Proliferationsphase. In einer kürzlich erschienenen Arbeit hemmte die intramuskuläre Applikation des Endostatin-Gens signifikant das Tumorwachstum und die Entwicklung von Lungenmetastasen in einem Nierenkarzinommodell in Mäusen [33].

Antiangiogenes AT III

Kurz vor Fertigstellung dieser Übersicht wurde der Dritte aus einem Tumor isolierte, spezifische Angiogeneseinhibitor beschrieben [34]. Bei diesem neuen Angiogeneseinhibitor handelt es sich um eine enzymatisch verkürzte Form von Antithrombin III (AT III). Dieser Angiogeneseinhibitor wurde aus dem Kulturüberstand einer humanen kleinzelligen Lungenkarzinom-Zelllinie (NCI-H69) isoliert. Die antiangiogene Variante von AT III zeigte eine > 90 % ige Inhibition von Lewis-Lung-Karzinom-Wachstum in Mäusen [34].

AUSBLICK

In der vorliegenden Übersicht wurden lediglich drei der zur Zeit bekannten Angiogeneseinhibitoren beschrieben. Die ersten klinischen Studien mit Endostatin wurden im Oktober 1999 begonnen. Die Autoren sind der festen Überzeugung, daß Angiogeneseinhibitoren innerhalb der nächsten Jahre Einzug in die Standardtherapie maligner Tumore halten werden. Wir denken, daß Angiogeneseinhibitoren in Kombination mit Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie und Hormontherapie zur Anwendung kommen werden. Wie unsere kurze Übersicht zeigt, gibt es erste Studien, die Angiogeneseinhibitoren in der Gentherapie maligner Tumore einsetzen. Sind die Wirkungsmechanismen der einzelnen Angiogeneseinhibitoren aufgeklärt, könnte man Angiogeneseinhibitoren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombinieren, um deren Effektivität zu steigern. Weiterhin denken wir, daß die Gabe von Angiogeneseinhibitoren nach chirurgischer Tumorresektion sinnvoll wäre, um eine systemische Progression zu verzögern oder gänzlich zu verhindern. Besonders hervorzuheben ist, daß bei sämtlichen Tierversuchen mit spezifischen Angiogeneseinhibitoren keinerlei Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Häufig geäußerte Befürchtungen, daß Angiogeneseinhibitoren wichtige physiologische Funktionen wie z. B. die Wundheilung hemmen, haben sich für weniger spezifische Inhibitoren wie z. B. TNP-470 teilweise bestätigt. Brem

und Kollegen fanden eine Verzögerung der Wundheilung bei Mäusen um 12 % [35]. Einerseits zeigte sich bei diesen Versuchen, daß – wenn die Applikation von TNP-470 vor dem operativen Eingriff gestoppt und fünf Tage post OP erneut begonnen wird – es zu keiner Beeinflussung der Wundheilung kommt. Andererseits sind die Probleme der Chemo- und Strahlentherapie in Verbindung mit der Wundheilung bekannt und erschweren die Applikation der adjuvanten Therapie [36]. Eigene Untersuchungen zu dem spezifischen Angiogeneseinhibitor Endostatin zeigten keine negative Beeinflussung der Wundheilung in Mäusen (unveröffentlichte Daten).

Weiterhin wurden Befürchtungen geäußert, daß die Ausbildung von Kollateralgefäßen bei älteren Patienten mit Arteriosklerose unter einer Antiangiogenesetherapie verhindert würde, was zu fatalen Komplikationen führen kann. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Moulton und Kollegen zeigte, daß die häufig beschriebene Intimaneovaskularisation, welche mit der Ausbildung von Arterioskleroseplaques einhergeht, bei Mäusen durch eine Antiangiogenesetherapie deutlich reduziert werden konnte. Die mit TNP-470 und Endostatin behandelten Mäuse zeigten eine 70 und 85 %ige Inhibition des Plaque-Wachstums unter der Therapie [37].

Für den onkologisch tätigen Urologen ist es an der Zeit, sich mit dieser neuen Therapieoption vertraut zu machen. Diese Übersicht soll einen Einstieg in die Angiogenese und Antiangiogenesetherapie ermöglichen.

Anhand des umfangreichen Literaturverzeichnisses bietet sich die Möglichkeit einer genaueren Einsicht in die Materie.

DANKSAGUNGEN

Ich danke Dr. Judah Folkman für die Möglichkeit, in seinem Labor zu forschen, seine Unterstützung und seine kritische Stellungnahme zu diesem Manuskript. Ich danke der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung (Düsseldorf, Deutschland) für die Unterstützung meiner Arbeit in Boston während der letzten drei Jahre.

Literatur:

1. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1989; 82: 4–6.
2. Denekamp J. Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as target for cancer therapy. *Br J Radiol* 1993; 66: 181–96.
3. Hanahan D, Folkman J. Pattern and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353–64.
4. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995; 1: 149–53.
5. Campbell SC, Volpert OV, Ivanovich M, et al. Molecular mediators of angiogenesis in bladder cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1298–304.
6. Rak JW, St. Croix BD, Kerbel RS. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis, and cancer therapy. *Anticancer Drugs* 1995; 6: 3–18.
7. Weidner N, Sempel JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1–8.
8. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1603–12.
9. Jaeger TM, Weidner N, Chew K. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 1995; 154: 69–71.
10. Lissbrant IF, Stattin P, Damber et al. Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma. *Prostate* 1997; 33: 38–44.
11. Nguyen M, Wantanbe H, Bodrson AI et al. Elevated levels of the angiogenic peptide basic fibroblast growth factor in urine of bladder cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 241–2.
12. Crew JP, O'Brien TO, Bradburn M et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relaps and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5281–5.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA (eds). *Molecular basis of cancer*. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 206–32.
14. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *New Engl J Med* 1971; 18: 1182–6.
15. Webpage des NCI für klinische Versuche mit Angiogeneseinhibitoren. [www. http://cancertrials.nci.nih.gov/NCI-CANCER-TRIALS/zones/PressInfo/Angio/table.html](http://cancertrials.nci.nih.gov/NCI-CANCER-TRIALS/zones/PressInfo/Angio/table.html)
16. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315–28.
17. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature Med* 1996; 2: 689–92.
18. Wu Z, O'Reilly MS, Folkman J et al. Suppression of tumor growth with recombinant murine angiostatin. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; 236: 651–4.
19. Sim BKL, O'Reilly MS, Liang H et al. A recombinant human angiostatin protein inhibits experimental primary and metastatic cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1329–34.

Dr. med. Wolf-Dietrich Beecken

Geboren in Hamburg. Von 1987 bis 1993 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. Zwischenzeitlich Auslandsaufenthalte in San Francisco (USA) und Zürich (Schweiz). 1993–1994 Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik Hamburg/Eppendorf, Abteilung für Hämatologie und Onkologie (Prof. Dr. med. D.-K. Hossfeld). 1994–1995 Assistent an der Klinik für Urologie der Universitätsklinik Marburg/Lahn (Prof. Dr. med. H. Riedmiller). 1995–1996 Chirurgisches Jahr an der Universitätsklinik Hamburg/Eppendorf, Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie (Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. C. E. Broelsch). 1996–1997 Assistent an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (Prof. Dr. med. D. Jonas). Von dieser Stelle beurlaubt für ein Forschungsprojekt am Children's Hospital Boston, Surgical Research Laboratory (J. Folkman, MD) and Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, USA, von 1997–2000.

Stipendiat der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung, Düsseldorf von 1997–2000, Gewinner des 2. Posterpreises der Deutschen Gesellschaft für Urologie 1998.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Wolf-Dietrich Beecken
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität
Klinik für Urologie
D-60590 Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7



20. Tanaka T, Cao Y, Folkman J et al. Viral vector-targeted antiangiogenic gene therapy utilizing an angiostatin complementary DNA. *Cancer Res* 1998; 58: 3362–9.

21. Gately S, Twardowski P, Stack MS et al. Human prostate carcinoma cell express enzymatic activity that converts human plasminogen in the angiogenesis inhibitor, angiostatin. *Cancer Res* 1996; 56: 4887–90.

22. O'Mahony CA, Seidel A, Albo D et al. Angiostatin generation by human pancreatic cancer. *J Surg Res* 1998; 77: 55–8.

23. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumor therapy. *Nature* 1998; 394: 287–91.

24. Gorski DH, Mauceri HJ, Sallourn RM et al. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin. *Cancer Res* 1998; 58: 5686–9.

25. Moser TL, Stack MS, Asplin I et al. Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2811–6.

26. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277–85.

27. Sasaki T, Fukai N, Mann K et al. Structure, function and tissue forms of C-terminal globular domain of collagen XVIII containing the angiogenesis inhibitor endostatin. *EMBO J* 1998; 17: 4249–56.

28. Ständker L, Schrader M, Kanse SM et al. Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin. *FEBS Letters* 1997; 420: 129–33.

29. Boehm T, Folkman J, Browder T et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390: 404–7.

30. Dhanabal M, Ramchandran R, Volk R et al. Endostatin: yeast production, mutants, and antitumor effect in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 189–97.

31. Beecken W-D, Panigrahy D, Boehm T, et al. Antiangiogenic treatment of androgen independent human prostate cancer in an orthotopic mouse model. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125 (Suppl): S21, S6–3 (Abstract).

32. Bergers G, Javaherian K, Lo K-M et al. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science* 1999; 284: 808–12.

33. Blezinger P, Wang J, Gondo M et al. Systemic inhibition of tumor growth and metastases by intramuscular administration of the endostatin gene. *Nature Biotech* 1999; 17: 343–8.

34. O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, et al. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin. *Science* 1999; 285: 1926–8.

35. Brem H, Ehrlich P, Tsakayannis D, et al. Delay of wound healing by the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Surgical Form* 1997; 48: 714–6.

36. Drake DB, Oishi SN. Wound healing considerations in chemotherapy and radiation therapy. *Clin Plast Surg* 1995; 22: 31–7.

37. Moulton K, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99: 1726–32.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)