

А.Е. Иванова^{1,2}, Е.Ю. Лысюк^{1,2,3}, Л.А. Анастасевич^{1,2}, Ю.В. Румянцева^{1,2}, С.С. Ларин^{1,3}

АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКОЗОВ*

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ³ИБГ РАН, Москва, РФ

До недавнего времени полагали, что ангиогенез – один из ключевых факторов прогрессирования солидных опухолей вносит несущественный вклад в течение лимфопролиферативных заболеваний. На сегодняшний день очевидно, что васкуляризация костного мозга играет важную роль в гемопоэзе в норме и при патологиях. В связи с этим активно исследуются возможности применения антиангиогенной терапии в лечении онкогематологических заболеваний. Отдельный пласт работ составляют исследования, посвященные изучению прогностической значимости уровня ангиогенных факторов (АФ) у больных лейкозами. В данном обзоре кратко рассматриваются участие основных АФ в патогенезе лейкозов, а также возможности использования их в качестве прогностических маркеров и/или мишеней для антиангиогенной терапии.
Ключевые слова: ангиогенез, VEGF, лейкозы, прогностическая значимость, антиангиогенная терапия, костный мозг, васкулярная ниша, микрососудистая плотность.

A.E. Ivanova^{1,2}, E.Y. Lysyuk^{1,2,3}, L.A. Anastasevich^{1,2}, Y.V. Rumyantseva^{1,2}, S.S. Larin^{1,3}

ANGIOGENIC FACTORS IN PATHOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC LEUKEMIA*

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; ²Pirogov Russian National Research Medical University; ³Institute of Gene Biology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Until recently it was believed that angiogenesis, a key factor in solid tumors progression, is insignificant for lymphoproliferative diseases. Nowadays it is obvious that bone marrow vascularization plays a major role in hematopoiesis in normal and pathological conditions. In this regard, the use of antiangiogenic therapy in the treatment of hematological diseases is actively investigated. A separate work area are studies examining the prognostic significance of angiogenic factors (AF) level in patients with leukemia. This review briefly examines the main AF role in leukemia pathogenesis, as well as the possibility of their use as prognostic markers and/or targets for antiangiogenic therapy.
Keywords: angiogenesis, VEGF, leukemia, prognostic significance, antiangiogenic therapy, bone marrow, vascular niche, microvascular density.

Основные факторы ангиогенеза

Ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов путем ответвления от предсуществующих – регулируется за счет тонкого баланса про- и антиангиогенных факторов. Показано, что лейкозные клетки (ЛК) экспрессируют наи-

более известную и важную проангиогенную (т.е. активирующую ангиогенез) молекулу, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, VEGF-A), стимулирующую пролиферацию, миграцию и выживание злокачественных клеток [1–3]. VEGF-A входит в небольшое семейство ростовых фак-

*Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105).

Контактная информация:

Иванова Анна Евгеньевна – аспирант ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (985) 131-48-82,
E-mail: ivanovanna151@gmail.com
Статья поступила 29.12.15, принята к печати 28.04.16.

Contact Information:

Ivanova Anna Evgenievna – graduate student, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Machel str., 1
Tel.: (985) 131-48-82,
E-mail: ivanovanna151@gmail.com
Received on Dec. 29, 2015. submitted for publication on Apr. 28, 2016.

торов, включающее также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор PlGF [4]. VEGF-B обладает сниженной ангиогенной активностью, VEGF-C и VEGF-D участвуют в формировании лимфатических сосудов [5, 6]. Плацентарный ростовой фактор (PlGF) играет важную роль при беременности (стимулирует рост сосудов плаценты) и при патологических процессах. Проведение сигнала белки семейства VEGF осуществляют через рецепторные тирозинкиназы VEGFR: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/KDR) и VEGFR-3 (Flt-4). Множество других молекул, как, например, основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др., также являются проангиогенными.

Формирование сети кровеносных сосудов наиболее интенсивно происходит во время эмбрионального развития [7]. Во взрослом организме в норме ангиогенез запускается лишь при некоторых процессах – репарации тканей, в ходе репродуктивного цикла, при беременности. Патологическая активация ангиогенеза ассоциирована с прогрессированием солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний [8].

Ангиогенез и лейкозы

Кровеносные сосуды, образуя синусоидальную сеть, пронизывающую костный мозг (КМ), питают гемопоэтические клетки. Наличие рецепторов к ангиогенным факторам (АФ) на ЛК, повышение микрососудистой плотности (МСП) и увеличение содержания данных факторов в крови у пациентов с лейкозами убедительно свидетельствуют о вкладе ангиогенеза в течение лимфопролиферативных заболеваний [2].

Особый интерес представляют взаимодействия ЛК и клеток стромы КМ – клеточного микроокружения (эндотелиоциты, фибробласты, остеобласты и др.). Клетки стромы формируют в КМ специализированные «васкулярные ниши», поддерживающие жизнедеятельность как гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), лимфо- и миелобластов, так и злокачественных ЛК, в т.ч. за счет секреции проангиогенных молекул [9–11]. ЛК, в свою очередь, также влияют на рост и пролиферацию клеток стромы за счет активного синтеза и секреции факторов ангиогенеза [2]. Так, при обработке первичных культур ЛК, а также клеточных линий, представляющих различные типы острого миелоидного лейкоза (HL-60, HEL, THP-1), было обнаружено, что VEGF-C не только стимулировал пролиферацию и рост VEGF-R3+ ЛК, но и защищал их от апоптоза, индуцируемого цитотоксическими агентами (этопозид, доксорубин) [2]. Кроме того, субпопуляции ЛК при острых формах лейкозов способны аутокринно поддерживать свое выживание за счет экспрессии VEGF и его рецепторов [12]. Таким образом, белки семейства VEGF регулируют рост, пролиферацию и миграцию ЛК паракринным и аутокринным путями [1–3, 10, 12].

Васкуляризация КМ при лейкозах

Первые работы по изучению плотности микрососудов в КМ при лейкозах были выполнены в конце 90-х годов прошлого века. Показано, что, по сравнению с нормальным КМ, увеличение МСП наблюдается при всех формах лейкозов, острых и хронических, за исключением хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) [13]. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей также происходит увеличение МСП [14], хотя различаются данные о прогностической значимости этого увеличения [15]. Так, в одних исследованиях существенного различия МСП при ОЛЛ у пациентов различных групп риска не наблюдалось [15]. В то же время другие исследователи показали возможность использования МСП как прогностического фактора развития рецидива у пациентов с ОЛЛ группы высокого риска [16]. Позже было показано, что прогностическая значимость повышения МСП имеет место только для детей с В-ОЛЛ группы высокого риска [17]. При этом отдельные формы детского ОЛЛ, а именно Т-ОЛЛ и высокогипердиплоидная форма (HeH), характеризуются большей МСП, чем остальные формы лейкозов [17]. У детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) также наблюдалось увеличение МСП.

Прогностическая значимость АФ

В последнее десятилетие были проведены многочисленные исследования по установлению взаимосвязей между уровнем АФ и характером течения и прогнозом у пациентов с лейкозами (табл. 1 и 2). В части работ исследователи оценивали содержание белковых ангиогенных маркеров в сыворотке, плазме крови, моче [18, 19], в других – анализировали уровень экспрессии в образцах КМ [20, 21]. В целом результаты опубликованных исследований крайне противоречивы. В части работ показана взаимосвязь высокого содержания конкретных ангиогенных молекул в плазме или в сыворотке крови с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ или ОМЛ (табл. 1).

Другую группу работ составляют исследования, в которых либо не было найдено корреляций между уровнем VEGF и прогнозом, либо, напротив, повышенный уровень VEGF был ассоциирован с благоприятным исходом (табл. 2).

Большая часть работ по исследованию уровня АФ при ОМЛ выполнена преимущественно на взрослых пациентах и результаты противоречивы. Прогностическая значимость АФ при хронических лейкозах исследована существенно хуже. Однако немногочисленные исследования указывают на однозначную ценность определения уровня VEGF для взрослых пациентов [27–29].

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется некоторое расхождение в прогностической значимости уровня АФ при острых лейкозах. Проведенные исследования варьируют по используемым в работе материалам (сыворотка или плазма периферической крови, плазма, КМ, мононуклеары периферической крови) и мето-

Таблица 1

Перечень исследований, в которых повышенный уровень АФ на момент постановки диагноза (диагноз) и/или при рецидиве положительно коррелирует с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ у детей

Публикация	Тип образцов/ количество	Объект изучения	Прогностическое значение
Avramis et al. [22]	Сыворотка (диагноз, 14-й и 28-й дни)/117	Уровень VEGF во время индукционной терапии	↑VEGF ассоциировано с развитием рецидива
Schneider et al. [18]	Моча и плазма (диагноз и рецидив)/33	Уровень эндостатина, bFGF, VEGF	↑VEGF в плазме ассоциировано с развитием рецидива
Lyu et al. [19]	КМ и плазма (диагноз)/33	Уровень VEGF и bFGF	↑VEGF и ↑bFGF ассоциировано с развитием рецидива
Stachel et al. [20]	КМ (диагноз)/46	Уровень мРНК в бластах КМ	↑VEGF коррелирует с развитием позднего рецидива (>30 месяцев после поставки диагноза)

Таблица 2

Перечень исследований, в которых не найдено корреляций уровня АФ на момент постановки диагноза (диагноз), в ремиссии и/или при рецидиве с прогнозом ОЛЛ у детей или выявлена обратная корреляция (повышение АФ ассоциировано с благоприятным исходом)

Публикация	Тип образцов/ количество	Объект изучения	Прогностическое значение
Yetgin et al. [23]	Сыворотка (диагноз и ремиссия)/31	Уровни VEGF и bFGF, корреляции с прогнозом и уровнем гемоглобина (Hb), количеством тромбоцитов	Прогностическое значение обнаружено только для количества тромбоцитов
Poyer et al. [24]	КМ и периферическая кровь (диагноз и рецидив)/17	Уровень мРНК в бластах КМ или в бластах периферической крови	Корреляция между резистентностью к терапии и ↓ экспрессией VEGF
Dincaslan HU et al. [25]	Сыворотка (диагноз и ремиссия)/20 (ОМЛ и ОЛЛ вместе)	Уровень VEGF	↑ VEGF при ремиссии по сравнению с уровнем на момент постановки диагноза при ОМЛ и ОЛЛ
Leblebisatan et al. [26]	КМ (диагноз и ремиссия)/28	Уровень экспрессии VEGF	Нет корреляций

дам. Проведение исследований, стандартизованных по экспериментальным параметрам (тип образцов, методика), с большими выборками пациентов, возможно, будет способствовать разрешению существующих противоречий.

Возможности антиангиогенной терапии лимфопролиферативных заболеваний

Первым антиангиогенным препаратом, получившим разрешение Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDAUSA) на применение в протоколах лечения тяжелых форм метастазирующего рака, среди которых колоректальный рак, почечная карцинома, немелкоклеточный рак легких, а также рецидивирующей мультиформной глиобластомы, стал Авастин. Действующее вещество данного препарата (бевацизумаб) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к VEGF. Однако попыт-

ки применения бевацизумаба в терапии онкогематологических заболеваний не увенчались успехом, что может свидетельствовать о более сложных клеточных взаимодействиях в КМ и участии других АФ [30, 31].

Вторая группа препаратов – ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, вандетаниб) [32] неселективно блокируют множество рецепторов с тирозинкиназной активностью, включая VEGFR, рецептор тромбоцитарного фактора роста и др. [7].

Производные иммунодепрессанта рапамицина (эверолимус, темзиролимус) сокращают синтез VEGF за счет блокады белка mTOR (серин-треониновая-киназа, мишень рапамицина на млекопитающих) и применяются в терапии различных онкопатологий, например, почечной карциномы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и др. [33, 34]. Белок mTOR является компонентом многофункционального

сигнального каскада фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа В (Akt)/mTOR, регулирующего широкий спектр клеточных процессов, среди которых пролиферация, апоптоз, миграция, дифференцировка [35]. Конститутивная активация PI3K/Akt/mTOR характерна для многих онкогематологических заболеваний [35, 36]. Рапамицин, аллостерический ингибитор mTOR, и его производные показали высокую противолейкозную активность *in vitro* и на животных моделях [37–39]. К препаратам нового поколения, перспективных в терапии лейкозов, относят агенты двойного действия, одновременно ингибирующих mTOR и PI3K [40, 41]. Согласно результатам последних *in vitro* исследований ингибиторы двойного действия по сравнению с селективными ингибиторами PI3K или mTOR оказывают большее цитотоксическое воздействие на ЛК, в то же время вызывая меньше побочных эффектов [35].

Дальнейшие перспективы

На сегодняшний день продолжают фундаментальные и клинические исследования, посвященные изучению вклада АФ в функционирование гемопоэтической системы в норме и при патологии. Значительное количество клинических и экспериментальных исследований указывает как на несомненную значительную роль ангиогенеза в прогрессировании лейкозов, так и на возможность моделирования вклада АФ в течение заболевания [1, 3, 42–45]. Несмотря на первоначальное отсутствие эффективности применения ингибиторов VEGF в терапии лейкозов, интенсивная разработка новых антиангиогенных подходов лечения продолжается [46, 47]. В основном они направлены либо на ингибирование компонентов, задействованных в ангиогенных сигнальных каскадах, например, PI3K/Akt [48], либо на поиск и блокаду других ключевых проангиогенных факторов и рецепторов,

таких как ангиопоэтины, PlGF, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), интерлейкины (IL6, 8), VEGF-C, Flt-1 [2, 20, 47]. Перспективными классами мишеней могут быть интегрины и их лиганды, а также хемокины и хемокиновые рецепторы, опосредующие взаимодействие клеток стромы и лейкозных бластов [45, 49]. Комбинированная терапия, направленная на моделирование активности сразу нескольких мишеней помимо VEGF, представляет собой одну из самых логичных стратегий подавляющего ангиогенез лечения не только онкогематологических заболеваний, но и солидных опухолей.

Заключение

На сегодняшний день понимание роли ангиогенных процессов и степени вовлеченности их в патогенез лимфопролиферативных заболеваний остается весьма расплывчатым. Не до конца понятны взаимосвязь между степенью васкуляризации КМ и уровнем экспрессии АФ, а также величина вклада клеток стромы КМ в поддержание патологических процессов при лейкозах. Остается неясным, какие АФ или их соотношения могут служить надежными маркерами прогноза злокачественных заболеваний крови, в каких образцах биологического материала и каким способом их следует измерять для получения достоверной информации. Очевидно, следует анализировать экспрессии/содержания не одного-двух факторов, таких как традиционные VEGF и bFGF, но целой панели ангиогенных молекул и их рецепторов. Антиангиогенная терапия в комбинации с химиотерапией в перспективе может способствовать ингибированию резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. Таким образом, расширение представлений о вкладе АФ в патогенез онкогематологических заболеваний позволило бы более грамотно разрабатывать и подбирать антиангиогенные схемы лечения в будущем.

Литература

1. Dias S, Hattori K, Zhu Z, Heissig B, Choy M, Lane W, Wu Y, Chadburn a, Hyjek E, Gill M, Hicklin DJ, Witte L, Moore M a, Rafii S. Autocrine stimulation of VEGFR-2 activates human leukemic cell growth and migration. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 511–521.
2. Dias S, Choy M, Alitalo K, Rafii S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – C signaling through FLT-4 (VEGFR-3) mediates leukemic cell proliferation, survival, and resistance to chemotherapy. *Blood.* 2002; 99: 2179–2184.
3. Dias S, Shmelkov SV, Lam G, Rafii S. VEGF (165) promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood.* 2002; 99: 2532–2540.
4. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007; 8: 464–478.
5. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, Larsson E, Huusko J, Nilsson I, van Meeteren LA, Samen E, Lu L, Vanwildemeersch M, Klar J, Genova G, Pietras K, Stone-Elander S, Claesson-Welsh L, Ylä-Herttuala S, Lindahl P, Eriksson U. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. *Nature.* 2010; 464: 917–921.
6. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell.* 2010; 140: 460–476.
7. Chung AS, Ferrara N. Developmental and Pathological Angiogenesis. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2011; 27: 563–584.
8. Schneider P, Dubus I, Gouel F, Legrand E, Vannier JP, Vasse M. What role for angiogenesis in childhood acute lymphoblastic leukaemia? *Adv. Hematol.* 2011; 2011: 274628.
9. Schmidt T, Carmeliet P. Angiogenesis: A Target in Solid Tumors, Also in Leukemia? *Hematology.* 2011; 2011: 1–8.
10. Paesler J, Gehrke I, Poll-Wolbeck SJ, Kreuzer K-A. Targeting the vascular endothelial growth factor in hematologic malignancies. *Eur. J. Haematol.* 2012; 89: 373–384.
11. Hatfield K, Oyan AM, Ersvaer E, Kalland K-H, Lassalle P, Gjertsen BT, Bruserud Ø. Primary human acute myeloid leukaemia cells increase the proliferation of microvascular endothelial cells through the release of soluble mediators. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 53–68.
12. Fragoso R, Elias AP, Dias S. Autocrine VEGF loops, signaling pathways, and acute leukemia regulation. *Leuk. Lymphoma.* 2007; 48: 481–488.
13. Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D, Koller C, Estrov Z, Brien SO, Keating M, Freireich E, Albitar M, Dc W, Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D, Koller C, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2000; 96: 2240–2245.

14. *Perez-Atayde AR, Sallan SE, Tedrow U, Connors S, Allred E, Folkman J.* Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 815–821.
15. *Pulè MA, Gullmann C, Dennis D, McMahon C, Jeffers M, Smith OP.* Increased angiogenesis in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukaemia has no prognostic significance. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 991–998.
16. *Norén-Nyström U, Roos G, Bergh A, Forestier E.* Prognostic impact of vascular density and fibrosis in the bone marrow of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005; 19: 1998–2001.
17. *Norén-Nyström U, Heyman M, Frisk P, Golovleva I, Sundström C, Porwit A, Roos G, Bergh A, Forestier E.* Vascular density in childhood acute lymphoblastic leukaemia correlates to biological factors and outcome. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 521–530.
18. *Schneider P, Vasse M, Corbière C, Legrand E, Marie-Cardine A, Boquet C, Cazin L, Vannier JP.* Endostatin variations in childhood acute lymphoblastic leukaemia—comparison with basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. *Leuk. Res.* 2007; 31: 629–638.
19. *Lyu CJ, Rha SY, Won SC.* Clinical role of bone marrow angiogenesis in childhood acute lymphocytic leukemia. *Yonsei Med. J.* 2007; 48: 171–175.
20. *Stachel D, Albert M, Meilbeck R, Paulides M, Schmid I.* Expression of angiogenic factors in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncol. Rep.* 2007; 17: 147–152.
21. *Nowicki M, Ostalska-Nowicka D, Kaczmarek E, Miskowiak B, Witt M.* Vascular endothelial growth factor C—a potent risk factor in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an immunocytochemical approach. *Histopathology.* 2006; 49: 170–177.
22. *Avramis IA, Panosyan EH, Dorey F, Holcenberg JS, Avramis VI.* Correlation between high vascular endothelial growth factor-A serum levels and treatment outcome in patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group Study CCG-1962. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6978–6984.
23. *Yetgin S, Yenicesu I, Cetin M, Tuncer M.* Clinical importance of serum vascular endothelial and basic fibroblast growth factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2001; 42: 83–88.
24. *Poyer F, Coquerel B, Pegahi R, Cazin L, Norris V, Vannier J-P, Lamacz M.* Secretion of MMP-2 and MMP-9 induced by VEGF autocrine loop correlates with clinical features in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 407–417.
25. *Dincaslan HU, Yavuz G, Unal E, Tacyildiz N, Ikinciogullari A, Dogu F, Guloglu D, Yuksek N, Ertem U.* Does serum soluble vascular endothelial growth factor levels have different importance in pediatric acute leukemia and malignant lymphoma patients? *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 27: 503–516.
26. *Leblebisatan G, Antmen B, Saşmaz I, Kilinç Y.* Vascular endothelial growth factor levels in childhood acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia. *Indian. J. Hematol. Blood Transfus.* 2012; 28: 24–28.
27. *Liu P, Li J, Han ZC, Lu H, Wang Y, Xu B, Peng Z.* Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor is associated with marked splenomegaly in chronic myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2005; 46: 1761–1764.
28. *Legros L, Guilhot J, Huault S, Mahon FX, Preudhomme C, Guilhot F, Huebera O.* Interferon decreases VEGF levels in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leuk. Res.* 2014; 38: 662–665.
29. *Shanafelt TD, Byrd JC, LaPlant B, Zent CS, Call T, Secreto C, Grever MR, Lin TS, Kay NE.* Pretreatment angiogenic cytokines predict response to chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 660–664.
30. *Zahiragic L, Schliemann C, Bieker R, Thoennissen NH, Burow K, Kramer C, Zühlsdorf M, Berdel WE, Mesters RM.* Bevacizumab reduces VEGF expression in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia without clinical antileukemic activity. *Leukemia.* 2007; 21: 1310–1312.
31. *Karp JE, Gojo I, Pili R, Gocke CD, Greer J, Guo C, Qian D, Morris L, Tidwell M, Chen H, Zwiebel J.* Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 3577–3585.
32. *Sennino B, McDonald DM.* Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 699–709.
33. *Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, Geberth M, Weber MM.* Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie.* 2013; 36: 295–302.
34. *Teachey DT, Grupp SA, Brown VI.* Mammalian target of rapamycin inhibitors and their potential role in therapy in leukaemia and other haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 569–580.
35. *Martelli AM, Chiarini F, Evangelisti C, Cappellini A, Buontempo F, Bressanin D, Fini M, McCubrey J.* Two hits are better than one: targeting both phosphatidylinositol 3-kinase and mammalian target of rapamycin as a therapeutic strategy for acute leukemia treatment. *Oncotarget.* 2012; 3: 371–394.
36. *Tasian SK, Teachey DT, Rheingold SR.* Targeting the PI3K/mTOR Pathway in Pediatric Hematologic Malignancies. *Front. Oncol.* 2014; 4: 1–8.
37. *Teachey DT, Obzut DA, Cooperman J, Fang J, Carroll M, Choi JK, Houghton PJ, Brown VI, Grupp SA.* The mTOR inhibitor CCI-779 induces apoptosis and inhibits growth in preclinical models of primary adult human ALL. *Blood.* 2006; 107: 1149–1155.
38. *Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Gorlick R, Lock R, Carol H, Reynolds CP, Maris JM, Keir ST, Billups CA, Smith MA.* Initial testing (stage 1) of the mTOR inhibitor rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50: 799–805.
39. *Houghton PJ, Morton CL, Gorlick R, Lock RB, Carol H, Reynolds CP, Kang MH, Maris JM, Keir ST, Kolb EA, Wu J, Wozniak AW, Billups CA, Rubinstein L, Smith MA.* Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 101–112.
40. *Schult C, Dahlhaus M, Glass A, Fischer K, Lange S, Freund M, Junghanss C.* The dual kinase inhibitor NVP-BEZ235 in combination with cytotoxic drugs exerts anti-proliferative activity towards acute lymphoblastic leukemia cells. *Anticancer Res.* 2012; 32: 463–474.
41. *Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kitahara T, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K.* Efficacy of the dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in combination with nilotinib against BCR-ABL-positive leukemia cells involves the ABL kinase domain mutation. *Cancer Biol. Ther.* 2014; 15: 207–215.
42. *Dias S, Hattori K, Heissig B, Zhu Z, Wu Y, Witte L, Hicklin DJ, Tateno M, Bohlen P, Moore M, Rafii S.* Inhibition of both paracrine and autocrine VEGF/ VEGFR-2 signaling pathways is essential to induce long-term remission of xenotransplanted human leukemias. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 10857–10862.
43. *Madlambayan GJ, Meacham AM, Hosaka K, Mir S, Jorgensen M, Scott EW, Siemann DW, Cogle CR.* Leukemia regression by vascular disruption and antiangiogenic therapy. *Blood.* 2010; 116: 1539–1547.
44. *Kampen KR, Ter Elst A, de Bont ESJM.* Vascular endothelial growth factor signaling in acute myeloid leukemia. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70: 1307–1317.
45. *Ayala F, Dewar R, Kieran M, Kalluri R.* Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. *Leukemia Nature.* 2009; 23: 2233–2241.
46. *Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, Chen C, Lonial S, Jakubowiak A, Bahlis N, Song K, Belch A, Raje N, Shustik C, Lentzsch S, Lacy M, Mikhael J, Matous J, Vesole D, Chen M, et al.* Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014; 123: 1826–1832.
47. *Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, Casbourne D, Saxe D, Boise LH, Lonial S.* Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia.* 2014; 28: 690–693.
48. *Park S, Chapuis N, Saint Marcoux F, Recher C, Prebet T, Chevallier P, Cahn J-Y, Leguay T, Bories P, Witz F, Lamy T, Meyeux P, Lacombe C, Demur C, Tamburini J, Merlat A, Delepine R, Vey N, Dreyfus F, Béné MC, et al.* A phase Ib GOELAMS study of the mTOR inhibitor RAD001 in association with chemotherapy for AML patients in first relapse. *Leukemia.* 2013; 27: 1479–1486.
49. *Schmidt T, Kharabi Masouleh B, Loges S, Cauwenberghs S, Fraisl P, Maes C, Jonckx B, De Keersmaecker K, Kleppe M, Tjua M, Schenk T, Vinckier S, Fragoso R, De Mol M, Beel K, Dias S, Verfaillie C, Clark RE, Brümmendorf TH, Vandenberghe P, et al.* Loss or inhibition of stromal-derived PIGF prolongs survival of mice with imatinib-resistant Bcr-Abl1(+) leukemia. *Cancer Cell.* 2011; 19: 740–753.