

Antiangiogénna terapia v onkológii

Peter Kružliak¹, Jana Benkovičová², Ján Šlapák³

¹Interné oddelenie NsP Bojnice

²Onkologické oddelenie NsP Bojnice

³Oddelenie pľúcnych chorôb NsP Bojnice

V súčasnosti jednu z nových vzrušujúcich perspektív v onkológii predstavuje antiangiogénna liečba. Ide o liečbu zameranú na potlačenie uvoľňovania proangiogénnych faktorov, ktoré sa produkujú v bunke alebo voči receptorom pre angiogénne faktory na bunkách endotelu. Tento článok vysvetľuje princípy a aktuálne otázky antiangiogénnej terapie.

Kľúčové slová: angiogenéza, antiangiogénna liečba, vaskulárny faktor (VEGF), rastové faktory.

Antiangiogenic therapy in oncology

Antiangiogenic therapy currently represents one of the new exciting prospects in oncology. It is a treatment that is focused on suppression of the release of proangiogenic factors produced in the cell or directed against the receptors for angiogenic factors on endothelial cells. This paper explains the principles and current issues of antiangiogenic therapy.

Key words: angiogenesis, antiangiogenic therapy, vascular factor (VEGF), growth factor.

Onkologie 2010; 4(1): 40–42

Cielená a selektívna inhibícia nádorovej angiogenézy získava v onkológii čoraz väčší význam. Doteraz bolo alebo je skúšaných v tejto indikácii približne 100 rozličných molekúl.

Aj keď po počiatočnom nadšení neboli výsledky v klinickej praxi úplne prevratné, došlo k prehĺbeniu poznatkov v tejto zaujímavej a perspektívnej oblasti onkologickej terapie. Naďalej sú skúmané odpovede na otázky týkajúce sa doby začatia terapie, dĺžky jej trvania, kombinácie s inými liekmi, vytvárania rezistencie a jej dlhodobých efektov. Progresia bunky na bunku nádorová a následne na nádor znamená, že sa táto pôvodne zdravá bunka vymkne endogénnej kontrole bunkového cyklu, dochádza k poškodeniu DNA a v konečnom dôsledku aj k absencii apoptózy. Tento proces prebieha pod vplyvom aktivácie protoonkogénov na onkogény (napr. ras), inaktiváciou tumor-supresorových génov (napr. p53) a upreguláciou antiapopticky pôsobiacich (napr. Bcl-2) a imortalizujúcich (napr. hTERT) molekúl. V posledných rokoch sa objasnilo, že iba tieto bunkovo-autonómne procesy nepostačujú na to, aby sa z nádorovej bunky vyvinul klinicky manifestný nádor.

Rozvoj nádoru si vyžaduje novotvorbu ciev

Na to, aby nádor mohol rásť, invadovať a metastazovať, potrebuje „podporu“ okolitého tkaniva. Toto tkanivo, označované ako nádorová stróma, sa skladá z fibroblastov, in-

filtrovaných zápalových buniek (monocytov/makrofágov, mastocytov, lymfocytov) a krvných a lymfatických endoteliálnych buniek. Tumor si však predovšetkým začne vytvárať vlastné cievyne zásobenie – tento proces sa nazýva nádorová angiogenéza. Prebieha pod vplyvom proangiogenetických proteínov, pričom hlavnú úlohu zohráva vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Pokiaľ angiogenéza neprebieha, nachádza sa tumor v tzv. spiacom štádiu, ktoré je charakterizované rovnováhou medzi proliferáciou a apoptózou. V tomto štádiu (s objemom niekoľkých milimetrov kubických, čo zodpovedá 10^5 al. 10^6 buniek) sa môže nádor „stabilizovať“ dlhšiu dobu. Cievny nádor majú okrem vyživovacej funkcie svoj podiel aj na uľahčení prieniku nádorových buniek do krvného obehu, a tým vzniku metastáz (1, 2, 3).

Angiogenéza z prekursorových buniek

Donedávna platil názor, že nové cievy sa po narodení môžu vytvárať iba na základe proliferácie a migrácie endotelových buniek z už existujúcich ciev. Prednedávnom sa však dokázalo, že v krvi zvierat i človeka cirkulujú prekursorové bunky endotelu z kostnej drene. Tieto bunky boli v krvi pozorované aj počas tkanivovej ischémie a pri nádorovom ochorení. Takéto bunky môžu tvoriť základ nových ciev. Tento poznatok má pre liečbu a diagnostiku veľký význam (1, 2).

Terapeutická inhibícia nádorovej angiogenézy

Zamedzenie rastu nádoru potlačením tvorby jeho ciev predstavuje novú liečebnú možnosť v onkológii, ktorá nadobúda čoraz väčší význam v kontrole lokálneho rastu a kontroly metastáz. Je nádej, že cielená liečba voči endotelovej bunke (ktorá je geneticky v porovnaní s nádorovou bunkou oveľa stabilnejšia) prinesie zníženie percenta rezistentných nádorov. Dnes je známych viac ako 250 molekúl s experimentálne doloženou antiangiogénnou aktivitou, z toho viac ako 80 bolo alebo je používaných v klinickej praxi pri liečbe nádorových ochorení. Zaujímavá je pri tom skutočnosť, že aj samotné nádory dokážu secerňovať inhibitory angiogenézy. V experimentálnych prácach viedla táto sekrécia endogénnych inhibítorov zo strany samotného nádoru ku čiastočnému zastaveniu rastu metastáz. Akonáhle bol nádor odstránený, zdroj inhibície pominul a metastázy rástli rýchlejšie.

Prvým liekom so selektívnym efektom voči nádorovej angiogenéze bol bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc. a Roche), pri ktorom bol dokázaný efekt pri predĺžení prežívania pacientov. Predpoklady, že bevacizumab pravdepodobne vykazuje aj výrazný protinádorový účinok voči nádorom u ľudí, vychádzajú z klinickej štúdie fázy II u pacientov s metastázujúcim karcinómom obličky. Pacienti, ktorí dostávali bevacizumab, dosahovali oproti pacientom s placebom dlhší čas do progresie. Fáza III štúdie publikovanej v roku 2004 ukázala, že pacienti s pokročilým kar-

cinómom kolorekta, ktorí dostávali bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne) v kombinácii s irinotekanom, fluorouracilom a leukovorínom, vykazovali lepšiu objektívnu odpoveď na liečbu, mali dlhší čas do progresie a signifikantne predĺženú dobu prežívania. Úrad FDA zaregistroval bevacizumab ako prvý liek so systémovým antiangiogénnym efektom pri nádorových ochoreniach u ľudí. Dnes patrí tento preparát ku prvolíniovej liečbe metastázujúceho karcinómu kolorekta. Podobný efekt dosahoval bevacizumab aj pri pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC), pri karcinóme prsníka a obličky. V klinickom skúšaní (fázy II/III) je v súčasnosti viacero inhibítorov. Ide predovšetkým o blokátory bunkovej adhézie (Cilengitide, Volociximab, Exherin) antagonistov VEGF-receptora 2 (IMC-1C11, PTK787/ZK2284) a inhibítor cell-signalingu (BAY43-9006/Sorafenib, PKC-412, RAD0001/Everolimus) (4, 5, 6, 7, 8).

Nezodpovedané otázky v klinickom skúšaní a v praxi

Pred nástupom bevacizumabu bol výsledok vyhodnotenia klinických skúšok s antiangiogénnymi látkami neuspokojivý. Neskoršie analýzy ukázali, že zodpovedných za to mohlo byť viacero faktorov. Aj keď je dnes bevacizumab uznávaným liekom v klinickej praxi, zostáva veľa zásadných otázok v používaní liekov s antiangiogénnym účinkom nezodpovedaných.

- **Čas začatia a trvanie liečby.** Mnoho antiangiogénnych látok bolo testovaných na pacientoch, u ktorých zlyhali predchádzajúce spôsoby liečby. Okrem toho je potrebné vedieť, že nádor v pokročilom štádiu je zle vaskularizovaný a obsahuje početné hypoxické a nekrotické časti, ktorých rast je od novotvorby ciev menej závislý, než je tomu pri menej rozsiahlych nádoroch. Preto je osobitne dôležité, posunúť testovanie týchto látok do včasného obdobia nádorového ochorenia. Na testovanie sú vhodné predovšetkým nádory, ktoré sa manifestujú vo forme recidívy (napr. po chirurgickom odstránení primárneho nádoru).
- Otvorenou zostáva aj otázka, nakoľko dokáže pridaná antiangiogénna liečba pozitívne ovplyvniť účinnosť podávanej neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby.
- Nezodpovedaná je aj dĺžka trvania liečby a jej optimálne dávkovanie
- **Optimálna kombinácia liekov.** Mnohé lieky s antiangiogénnym účinkom boli testované v klasických fázach II ako jednotlivé substancie. Bolo však opakovane publikované, že podávanie tumor-necrosis-faktora TNF

izolovanou perfúziou končatiny ILP vedie k protinádorovému efektu iba pri súčasnom podávaní chemoterapie. Efekt bevacizumabu sa dosiaľ dokazoval, s výnimkou karcinómu obličky, iba v kombinácii s chemoterapiou. Je možné, že kombináciou viacerých antiangiogénnych liekov spolu s podávanou chemoterapiou by sa ich účinok mohol potencovať. Napríklad inhibícia betareceptora pre PDGF výrazne zvyšuje antiangiogénne a protinádorové pôsobenie inhibítorov VEGF. Klinickí onkológovia by sa preto mali sústrediť na navrhnutie nových strategických schém v prvolíniovej liečbe a v liečbe recidív. Pokusy na zvieratách dokázali aj zvýšenie účinku rádioterapie pri súčasnom podávaní inhibítorov angiogenézy. Je však potrebné preveriť, či sa podávanie týchto liekov (či už pri rádioterapii, predoperačne alebo pooperačne, resp. v iných kombináciách) odrazí aj na celkovom prežívaní pacientov.

- **Vedľajšie účinky.** Ďalšou neznámou je pôsobenie týchto liekov na organizmus z dlhodobého hľadiska. Doterajšie (aj keď krátkodobé) pozorovania sú potešiteľné: tolerancia liečby bola vo všeobecnosti veľmi dobrá, závažné nežiaduce účinky ako perforácia gastrointestinálneho traktu a poruchy hojenia rán boli pozorované v menej ako 2 %. Inými pozorovanými vedľajšími účinkami boli vysoký krvný tlak, tromboembolické príhody, krvácania a proteínúria.
- **Rezistencia voči inhibítorom angiogenézy.** Výsledky doterajších výskumov ukazujú, že rezistencia sa môže vyvinúť aj pri liečbe inhibítormi angiogenézy. Ukazuje sa to v iniciálnej odpovedi a v následnej progresii nádoru napriek kontinuálne podávanej antiangiogénnej liečbe. Fakt, že väčšina pacientov, ktorí užívali bevacizumab (v monoterapii alebo v kombinácii), nakoniec zomiera na nádorové ochorenie, poukazuje na prítomnosť fenoménu rezistencie aj pri tomto spôsobe liečby. Mechanizmus rezistencie nie je pravdepodobne spôsobený zhoršením blokády receptora pre VEGF, ale aktiváciou iných systémov, ktoré stimulujú nádorovú angiogenézu. V experimente na zvieratách bola identifikovaná angiogénna látka súvisiaca s rastom nádorov – fibroblastový rastový faktor (FGF). Práve táto by mohla byť zodpovedná za mechanizmus nástupu rezistencie. Zaujímavo vyznieva skutočnosť, že vývoj rezistencie bol pozorovaný iba pri pokročilých nádoroch, čo svedčí pre skutočnosť, že novotvorba ciev v závislosti od VEGF má

význam predovšetkým vo včasnej fáze rastu nádoru. Preto je možné očakávať lepší efekt blokády VEGF vo včasnej fáze nádorového ochorenia (4, 5, 6, 8, 9).

Monitoring angiogenézy a antiangiogénnych efektov

Účinnosť konvenčnej protinádorovej liečby sa spravidla hodnotí podľa zmien vo veľkosti nádoru a pokročilosťou nádorového ochorenia (čas do progresie a doba prežívania). Percento odpovedi však nie je dostatočným parametrom na zhodnotenie antiangiogénneho efektu, keďže protinádorový efekt týchto liekov je nepriamy. Keby sa podarilo nájsť spôsob stanovenia presného efektu antiangiogénnych liekov, bolo by možné presnejšie zodpovedať otázky optimálneho dávkovania, najlepšej kombinácie a klinického vývoja počas antiangiogénnej liečby. Zobrazovacie metódy (dynamická magnetická rezonancia, resp. CT s kontrastom a PET) umožňujú zmerať do istej miery perfúziu a vaskulárnu permeabilitu v nádore, vzhľadom na vysoké náklady a nároky na personál sa však v klinickej praxi rutinne nepoužívajú. Viaceré v krvi cirkulujúce molekuly, ako napr. VEGF-A, matrix-metaloproteináz (MMP) alebo rozpustné receptory pre VEGF, sú spájané s angiogénnym procesom a sú predmetom sledovania pri viacerých nádorových ochoreniach. Hoci zvýšené hladiny niektorých týchto faktorov korelujú s prítomnosťou nádorového ochorenia, jeho gradingom, stupňom progresie, resp. klinickým priebehom, neumožňujú žiaden monitoring antiangiogénnej liečby. Pozorovania z predklinických štúdií ukazujú, že cirkulácia endoteliláných prekursorových buniek (CEP) je regulovaná angiogénnymi faktormi. Okrem toho koreluje so stupňom prebiehajúcej angiogenézy, resp. jej inhibície. Stanovenie CEP ako substitutívneho markera angiogenézy môže mať istý význam pri monitorovaní antiangiogénnej liečby.

Záver a perspektívy

Oproti priamemu a neselektívnemu ničeniu nádorových buniek získava uvádzaný selektívny postup inhibície nádorovej angiogenézy čoraz viac na význame. Pochopením princípu antiangiogénnej liečby sa naskladajú nové otázky týkajúce sa miesta týchto preparátov v liečebných režimoch, ich vedľajších účinkov a vzniku rezistencie. Potrebné je uskutočniť klinické štúdie, ktoré by dali odpoveď na tieto otázky. Dôležité je identifikovať aj markery, pomocou ktorých by sa efekt takejto liečby dal monitorovať (6, 8, 9).

Literatúra

1. Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186.
2. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Rev* 2003; 3: 401–409.
3. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368–4380.
4. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implication of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1207–12025.
5. Kerbel R. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 727–739.
6. Garber K. Angiogenesis inhibitors suffer new setback. *Nature Biotechnol* 2002; 20: 1067–1068.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2406–2408.
8. Ma J, Waxman DJ. Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment *Mol. Cancer Ther* 2008; 7: 3670–3684.
9. Dome B, Timar J, Dobos J, et al. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 7341–7347.

MUDr. Peter Kružliak
Interné oddelenie NsP Bojnice
Nemocničná 2, 972 01 Bojnice
peter-kruzliak@post.sk

