

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Dotychczasowe wyniki leczenia tego nowotworu są wysoce niezadowolające i nie uległy poprawie, pomimo rozwoju technik chirurgicznych i anestezyjologicznych oraz zastosowania terapii skojarzonej. Istotną rolę w rozwoju nowotworów i tworzeniu przerzutów odgrywa wieloetapowy proces tworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych guza (neoangiogenezy). W doświadczalnych modelach nowotworów zahamowanie tego procesu może prowadzić do stabilizacji lub regresji guza. W fazie badań przedklinicznych i klinicznych znajdują się obecnie następujące grupy leków hamujących proces angiogenezy: inhibitory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), antagoniści receptorów VEGF, inhibitory metaloproteinaz macierzy, endogenne inhibitory angiogenezy, antagoniści integrzyn, angiostymy oraz squalamina. Efekt hamowania procesu angiogenezy nowotworowej wykazano również dla wielu tradycyjnie stosowanych cytostatyków. Celem pracy jest skrótove omówienie inhibitorów angiogenezy, których znaczenie terapeutyczne jest przedmiotem wielu obecnie prowadzonych badań. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznie korzyści klinicznej ze stosowania żadnego z przedstawionych w niniejszej pracy leków w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca. Poprawa czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, wykazana w niedawno ukończonym badaniu klinicznym z zastosowaniem przeciwciała przeciwko VEGF [50] stwarza jednak nadzieję, że korzyść ta może również dotyczyć niedrobnokomórkowego raka płuca. Leki z tej grupy posiadają szereg nietypowych dla klasycznych cytostatyków działań niepożądanych, które powinny być brane pod uwagę przy projektowaniu i nadzorowaniu badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów angiogenezy.

Słowa kluczowe: angiogeneza, niedrobnokomórkowy rak płuca, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, VEGF.

# Perspektywy zastosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

*Perspectives of non-small cell lung cancer treatment with angiogenesis inhibitors*

Barbara Szostakiewicz, Rafał Dziadziuszko, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Akademia Medyczna w Gdańsku

## WSTĘP

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 1999 r. w Polsce na raka płuca zachorowało ok. 15 tys. mężczyzn i 4 tys. kobiet. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w odniesieniu do ogółu chorych nie przekracza w naszym kraju 5 proc. Podobna sytuacja ma miejsce w innych krajach – co roku na całym świecie rozpoznawanych jest 1,2 mln nowych przypadków raka płuca, spośród których wyleczenie osiąga się u nielicznych [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80 proc. ogółu złośliwych nowotworów płuca występujących w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej.

Powszechnie stosowaną metodą leczenia operacyjnego NDRP jest chirurgia. Współczynniki 5-letniego przeżycia chorych poddanych resekcji są jednak niskie i wynoszą średnio 30–40 proc. Pomimo znacznego postępu w technikach chirurgicznych, większość chorych umiera z powodu nawrotu miejscowego lub odległych przerzutów. Od lat trwają poszukiwania skutecznych metod leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny. Spośród najczęściej stosowanych metod – chemioterapii lub radioterapii, żadna nie wpłynęła znacząco na poprawę wyników leczenia. Wobec ograniczonej skuteczności leczenia uzupełniają-

cego zabieg operacyjny oraz niewielkiej skuteczności metod stosowanych w leczeniu zaawansowanych postaci NDRP, nową nadzieję stwarzają leki wykorzystujące postęp wiedzy nad biologią tego nowotworu, w tym inhibitory angiogenezy.

## ANGIOGENEZA

Angiogeneza jest procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych, odgrywającym zasadniczą rolę w okresie rozwoju zarodkowego. W dojrzałym organizmie proces *fizjologicznej* angiogenezy zachodzi m.in. w menstruacji i gojeniu się ran [2].

Angiogeneza jest procesem ściśle regulowanym przez układ współdziałających stymulatorów i inhibitorów. Rozpoczyna ją uwolnienie proteaz rozkładających błonę podstawną oraz substancję zewnątrzkomórkową. Kolejnym etapem jest migracja komórek śródbłonka do przestrzeni okołonaczyniowej oraz ich proliferacja. Namnażające się komórki śródbłonka dają początek nowemu naczyniu krwionośnemu, początkowo jako kolumny komórek, w których następnie wytwarza się światło.

Rolą angiogenezy w rozwoju nowotworów, ich wzroście i tworzeniu odległych przerzutów interesowano się już od wielu lat [3], jednak dopiero ostania dekada przyniosła znaczący postęp w badaniach tego procesu. Wykazano m.in., że

*Lung cancer is the most common malignancy in Poland. Current treatment outcome in this disease remains unsatisfactory and has not improved despite the development of surgical and anaesthetic techniques and application of combined modality approaches. The multi-stage process of neoangiogenesis contributes to progression of the disease and development of metastases. In experimental tumor models inhibition of this process leads to stabilisation or regression of the disease. The following groups of angiogenesis inhibitors are now being evaluated in preclinical and clinical trials: inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF), antagonists of VEGF receptors, inhibitors of matrix metalloproteinases, endogenous angiogenesis inhibitors, antagonists of integrins, angiostats and squalamine. The inhibition of angiogenesis is also exerted by traditional chemotherapeutic drugs. The aim of this article is to provide a brief review of angiogenesis inhibitors, currently under evaluation in numerous clinical trials on non-small cell lung cancer (NSCLC). So far, none of the mentioned drugs has been shown to produce clinical benefit in this tumor. The improvement of the overall survival with antibodies against VEGF recently demonstrated in patients with advanced colon cancer, gives hope for similar advantage in NSCLC. As angiogenesis inhibitors have side effects unusual for conventional cytostatics, special consideration should be given to the design and monitoring of clinical trials using these agents.*

*Key words: angiogenesis, non-small cell lung cancer, vascular endothelial growth factor, VEGF.*

bez udziału dodatkowych naczyń krwionośnych nowotwór może osiągnąć średnicę ok. 1–2 mm, natomiast do dalszego rozwoju – zarówno miejscowego, jak i rozsiewu, potrzebuje składników odżywczych dostarczanych przez sieć naczyń krwionośnych.

Najważniejszym czynnikiem regulującym angiogenezę jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*). VEGF jest białkiem występującym w postaci pięciu izoform powstałych w wyniku alternatywnego składowania produktu jednego genu. Izoformy te różnią się masą cząsteczkową, a także zdolnością do wiązania się z powierzchniowymi receptorami komórek. Działanie VEGF jest regulowane przez receptory z rodziny kinaz tyrozynowych – Flt-1 (VEGF-R1), KDR/flk-1 (VEGF-R2) oraz Flt-4 (VEGF-R3). Odkrycie dominującej roli VEGF w procesie angiogenezy nowotworowej oraz potwierdzenie wysokiej ekspresji VEGF i jego receptorów w komórkach NDRP jako niekorzystnego czynnika rokowniczego spowodowało wzrost zainteresowania inhibitorami VEGF i VEGFR jako potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi.

W fazie badań przedklinicznych i klinicznych znajdują się obecnie następujące grupy leków, hamujących proces angiogenezy: inhibitory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), antagoniści receptorów VEGF, inhibitory metaloproteinaz macierzy, endogenne inhibitory angiogenezy, antagoniści integryn, inhibitory aktywacji komórek śródbłonka oraz angiostaty.

## INHIBITORY VEGF

Bevacizumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko VEGF. Białko to zbudowane jest w 93 proc. z ludzkiej immunoglobuliny G1 i domeny wiążącej komplementarny region VEGF, która blokuje wiązanie wszystkich izoform VEGF do receptorów. Przeciwciało to w badaniu I fazy łącznie z chemio-

terapią obniżało stężenie VEGF w osoczu do nieoznaczalnych wartości [4]. W randomizowanym badaniu II fazy, chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB i IV przydzielono losowo do standardowej chemioterapii z karboplatyną i paklitaksem lub chemioterapii z karboplatyną, paklitaksem i bevacizumabem w dawce 7,5 mg/kg lub 15 mg/kg [5]. W tym drugim ramieniu odsetek odpowiedzi był wyższy (40 proc. w porównaniu do 31 proc. odpowiedzi w ramieniu z wyłączną chemioterapią i 22 proc. w ramieniu z niską dawką bevacizumabu). Dłuższa była również mediana czasu przeżycia – 14,9 mies. dla wyłącznej chemioterapii, 11,6 mies. dla chemioterapii w połączeniu z niską dawką i 17,7 miesięcy dla chemioterapii w połączeniu z wysoką dawką bevacizumabu. Poważnym działaniem niepożądanym bevacizumabu było krwioplucie, prowadzące w 4 przypadkach do zgonu. Dotyczyło to zwłaszcza chorych z przywłokową lokalizacją i płaskonabłonkową postacią raka. Z tego powodu w kolejnym badaniu III fazy z zastosowaniem bevacizumabu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzonym przez ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), krwioplucie w wywiadzie w połączeniu z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego stanowi kryterium wyłączenia z badania [6]. W badaniu tym chorzy otrzymują paklitaksel i karboplatynę oraz, zgodnie z losowym przydziałem – bevacizumab lub *placebo*. Pomimo wystąpienia przypadków śmiertelnego krwawienia z dróg oddechowych, wstępna analiza nie wykazała znaczących różnic w odsetku działań niepożądanych pomiędzy poszczególnymi grupami i badanie jest kontynuowane.

## INHIBITORY RECEPTORÓW VEGF

Przerwanie szlaku stymulacji rozwoju naczyń krwionośnych poprzez zahamowanie receptorów VEGF jest potencjalnie obiecującym mechanizmem działania nowych leków hamujących angiogenezę nowotworową.

**Tab. 1. Badania kliniczne nad inhibitorami metaloproteinaz macierzy w terapii NDRP [13]**  
**Table 1. Clinical trials with matrix metalloproteinase inhibitors in non-small cell lung cancer**

Lek	Faza badania	Instytucja finansująca badanie	Stopień zaawansowania nowotworu	Komentarz
Marimastat (BB2516)	III	British Biotech	III	Marimastat lub <i>placebo</i> jako leczenie uzupełniające po terapii systemowej lub miejscowej. Dotychczas nie opublikowano wyników.
Prinomastat (AG3340)	III	Agouron	IIIB i IV	Prinomastat lub <i>placebo</i> podawane łącznie i po terapii paklitaksemem i karboplatiną. Badanie zamknięte. Nie stwierdzono wydłużenia przeżycia [15].
Prinomastat (AG3340)	III	Agouron	IIIB i IV	Prinomastat lub <i>placebo</i> podawane łącznie i po terapii gemcytabiną i cisplatyną. Badanie zamknięte. Nie stwierdzono wydłużenia przeżycia [16].
Neovastat AE941	III	NCI MD Anderson Cancer Center	III	AE 941 lub <i>placebo</i> podawane łącznie i po chemioterapii indukcyjnej i radioterapii na obszar klatki piersiowej. Badanie otwarte.
BMS 275291	III	NCIC-CTG	III	BMS 275291 lub <i>placebo</i> podawany łącznie i po terapii paklitaksemem i karboplatiną. Badanie zamknięte. Dotychczas nie opublikowano wyników.

SU5416 jest parenteralnie stosowaną pochodną chinolonów, która hamuje wiązanie się ATP do VEGFR-2 (Flk-1) oraz receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy, nudności oraz wymioty [7, 8]. Pomimo krótkiego czasu półtrwania, efekt SU5416 jest długotrwały z powodu jego przechodzenia do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Działanie antyangiogenne SU5416 obserwuje się nawet przy bardzo niskim stężeniu leku w surowicy.

SU6668 jest doustnie stosowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów drugiej generacji. Swoje działanie antyangiogenne i antyproliferacyjne zawdzięcza blokowaniu autofosforylacji receptorów c-kit, VEGF, FGF i PDGF. Znaczna liczba działań niepożądanych spowodowała zaniechanie dalszych badań nad tym związkiem.

ZD6474 jest doustnym inhibitorem VEGFR-2, wykazującym ponadto aktywność przeciw kinazie tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Badania przedkliniczne nad ksenoprzeszczepami wykazały znaczącą aktywność przeciwnowotworową ZD6474, a wczesne wyniki badań pierwszej fazy sugerują niską toksyczność związku [9].

Obecnie w badaniach przedklinicznych i wczesnych klinicznych znajduje się wiele inhibitorów receptorów VEGF, m.in. CP-574, 632, CO-358, 774, PTK787/ZK25846 i ZD4190. CP-574,632 jest doustnym inhibitorem VEGFR-2 oraz EGFR, PDGFR i innych receptorowych kinaz tyrozynowych. Wczesne wyniki badań tego leku są zachęcające, zarówno w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania, jak i parametrów farmakokinetycznych [10].

### INHIBITORY METALOPROTEINAZ MACIERZY

Pierwszym etapem angiogenezy jest degradacja substancji zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej naczyń włosowatych. Metaloproteinazy macierzy (MMP) są rodziną enzymów odpowiedzialnych za przekształcanie substancji zewnątrzkomórkowej w procesie wzrostu i morfogenezy. Enzymy te uczestniczą również w procesie tworzenia odległych przerzutów i angiogenezy. Ich stężenie wzrasta w guzach i ich otoczeniu w trakcie tworzenia przerzutów i histologicznej progresji nowotworu. Nadekspresja MMP jest związana z gorszym rokowaniem w raku płuca [11]. Do tej pory zidentyfikowano ok. 30 MMP.

W NDRP wzrost stężenia MMP-2 ma związek z tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i do narządów odległych oraz z opornością na leki cytostatyczne [12,13]. Nadekspresja MMP-9 jest niekorzystnym wskaźnikiem rokowniczym w NDRP [14]. W ostatnich latach przeprowadzono w NDRP szereg badań I-III fazy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kilku syntetycznych inhibitorów metaloproteinaz (tab. 1).

Marimastat (BB2516) jest pierwszym doustnym, syntetycznym inhibitorem MMP hamującym aktywność MMP1, 2, 3, 7 i 9. W badaniach przedklinicznych preparat hamuje wzrost guza i tworzenie przerzutów. Najczęstszym działaniem niepożądanym leku są bóle mięśniowe.

Prinomastat (AG3340) jest bardziej swoistym inhibitorem MMP-2 i MMP-9. Dotychczasowe randomizowane badania kliniczne III fazy nie wykazały jednak skuteczności inhibitorów MMP w NDRP. Połączenie tego leku z paklitaksemem i karboplatiną [15] lub gemcytabiną i cisplatyną [16] u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB i IV nie spowodowało wydłużenia czasu przeżycia ani czasu do nawrotu choroby. Wnioski te doprowadziły do

**Tab. 2. Endogenne inhibitory angiogenezy**  
**Table 2. Endogenous angiogenesis inhibitors**

Inhibitor	Mechanizm działania
angiostatyna	hamowanie migracji komórek śródbłonka i apoptoza
endostatyna	hamowanie proliferacji komórek śródbłonka
fragment 16kD prolaktyny	hamowanie przekazywania sygnału VEGF i bFGF
trombospondyna-1	hamowanie migracji i proliferacji komórek śródbłonka
trombospondyna-2	hamowanie migracji komórek śródbłonka
TIMPs (tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy)	hamowanie proteolizy błony podstawnej
PAI-1, PAI-2	hamowanie proteolizy błony podstawnej
TGF- $\beta$	hamowanie migracji i proliferacji komórek śródbłonka
TNF- $\alpha$	hamowanie proliferacji komórek śródbłonka
IFN- $\alpha$	wzrost wytwarzania IP-10 i zmniejszenie produkcji bFGF
INF- $\beta$	wzrost wytwarzania IP-10 i zmniejszenie produkcji bFGF
INF- $\gamma$	wzrost wytwarzania IP-10 i MIG (monokina indukowana interferonem gamma) i zmniejszenie wytwarzania IL-8 GRO i ENAP-78 (nabłonkowo – neutrofilowy peptyd aktywujący)
IL-1	hamowanie proliferacji komórek śródbłonka i hamowanie ekspresji receptorów bFGF
IL-10	obniżenie wytwarzania VEGF pochodzenia makrofagowego
IL -12	indukcja wytwarzania INF- $\gamma$
PF-4 (płytkowy czynnik 4) IP-10, MIG	hamowanie działania VEGF, bFGF, IL-8 Gro, EMAP-78

zakończenia badań nad innym inhibitorem MMP, *BAY 12-9566*.

*BMS-27291* jest doustnym, niebiałkowym inhibitorem metaloproteinaz o szerokim zakresie działania. W odróżnieniu od innych inhibitorów MMP, nie wykazuje on toksycznego oddziaływania na mięśnie szkieletowe [17, 18]. W najbliższym czasie oczekiwane są wyniki randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem *BMS-27291* u chorych na zaawansowanego NDRP otrzymujących chemioterapię składającą się z paklitakselu i karboplatyny, z *placebo* w grupie kontrolnej.

Neovastat (*AE-941*) jest naturalnie występującym czynnikiem przeciwnowotworowym otrzymywanym z chrząstki rekina. W badaniach *in vitro* neovastat wykazuje działanie hamujące aktywność MMP-2, MMP-9 i MMP-12. Hamuje także wiązanie

VEGF do komórek śródbłonka i VEGF-zależną fosforylację tyrozyny [19]. Trwa badanie III fazy nad zastosowaniem tego preparatu u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania [20, 21].

*COL-3* jest syntetyczną, doustną pochodną tetracyklin o długim czasie półtrwania, pozbawioną aktywności antybakteryjnej. Związek ten posiada zdolność hamowania centrum aktywnego metaloproteinaz, szczególnie MMP-2 i MMP-9. Do najczęstszych działań niepożądanych należą męczliwość oraz nadwrażliwość na światło [22].

## ENDOGENNE INHIBITORY ANGIOGENEZY

Prawidłowy przebieg angiogenezy zależy od zachowania równowagi pomiędzy stymulatorami a inhibitorami

tego procesu. Odkryto wiele naturalnych, endogennych inhibitorów angiogenezy (tab. 2.) [13, 23–26], jednak tylko nieliczne stały się przedmiotem badań nad ich działaniem przeciwnowotworowym.

## ANGIOSTATYNA I ENDOSTATYNA

W kilku modelach doświadczalnych wykazano, że guz pierwotny może hamować tworzenie przerzutów odległych lub wzrost innego nowotworu. W latach 60. i 70. zaobserwowano zjawisko przyspieszenia rozwoju przerzutów po usunięciu ogniska pierwotnego niektórych nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka nerki [27–29]. Wsunięto hipotezę, że rozwój ten hamują krążące we krwi inhibitory angiogenezy wytwarzane przez ognisko pierwotne. Potwierdzeniem tej teorii było odkrycie w ciągu kilku kolejnych lat angiostatyny [30] i endostatyny [31].

Angiostatyna jest fragmentem plazminogenu o masie 38-kDa, przyłączający się do podjednostki alfa/beta błonowej ATP-syntetazy komórek śródbłonka. Endostatyna jest 20-kDa C-końcowym fragmentem kolagenu XVIII, prawdopodobnie hamującym wewnątrzkomórkowe mechanizmy antyapoptotyczne uwarunkowane m.in. szlakiem białka *bcl-2* [32]. W badaniach na zwierzętach angiostatyna w połączeniu z promieniowaniem jonizującym wywołała spektakularną regresję raka płuca [33]. Podobny efekt wywołuje endostatyna w zwierzęcych modelach raka płuca, włókniakomięsaku, czerniaku złośliwym i śróbłoniaku krwionośnym [31]. Rekombinowana ludzka endostatyna jest dobrze tolerowana w zakresie dawek 15–600 mg/m<sup>2</sup>, jednak nie indukuje remisji nowotworu [34].

## ANTAGONIŚCI INTEGRYN

Integryny należą do rodziny cząstek adhezyjnych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek. Warunkują one m.in. adhezję, ruchliwość komórek i przekazywanie sygnałów. Jedną z najlepiej poznanych integryn jest  $\alpha\beta 3$ . Pośredniczy ona w migracji komórek nowotworo-

wych, naciekaniu i tworzeniu przerzutów, a ponadto ułatwia angiogenezę nowotworową poprzez łatwiejsze przyleganie komórek śródbłonka do elementów substancji zewnątrzkomórkowej [35]. Wykazano, że receptory dla integryny  $\alpha\beta 3$  obecne są na powierzchni śródbłonka aktywnego w procesie angiogenezy, natomiast nie występują one na powierzchni nieaktywnego śródbłonka [36]. Zaobserwowano także znaczną koncentrację  $\alpha\beta 3$  w naczyniach krwionośnych guza, wyższą niż w prawidłowych naczyniach [35].

Vitaxin (LM609) jest stosowanym dożylnie, humanizowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko  $\alpha\beta 3$ . W dwóch badaniach I fazy u chorych w zaawansowanych stadiach nowotworów złośliwych wykazano dobrą tolerancję leku i pojedyncze odpowiedzi kliniczne [37].

Cilengitide (EMD121974) jest stosowanym dożylnie, syntetycznym pentapeptydem, antagonistą integryny  $\alpha\beta 3$  i  $\alpha\beta 5$ . Działania niepożądane preparatu obejmują zmęczenie, wysypkę i świąd skóry, natomiast dotychczas brak danych dotyczących jego działania przeciwnowotworowego [38, 39].

## ANGIOZYMY

Rybozomy są cząsteczkami RNA posiadającymi zdolność przeprowadzania reakcji biochemicznych – są one enzymami nieposiadającymi budowy białkowej. Angiozomy są nukleazoopornymi, sztucznie syntetyzowanymi rybozymami skierowanymi przeciwko mRNA dla flt-1 (VEGFR-1). Mogą być one podawane podskórnie lub dożylnie. W badaniu I fazy wykazano ich dobrą tolerancję, natomiast dotychczas nie oceniono ich działania przeciwnowotworowego [40].

## SQUALAMINA

Mleczan squalaminy (MSI-1256F) jest naturalnym aminosterolem otrzymywanym z wątroby rekina, posiadającym strukturę chemiczną podobną do naturalnych sterydów angiostatycznych. Działanie antyangiogenne squalaminy opiera się prawdopodobnie na blokowaniu kanału sodowo-protonowego ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), co powoduje

zmianę kształtu komórek śródbłonka i prowadzi do zwężenia światła naczynia, zatrzymania przepływu krwi i zatrzymania proliferacji śródbłonka naczyń. W badaniu I/II fazy obejmującym 18 chorych na zaawansowanego NDRP squalaminę skojarzono z paklitakselem i karboplatiną. Najwyższą tolerowaną dawkę squalaminy w tym połączeniu ustalono na 300 mg/m<sup>2</sup>, czas do progresji choroby wyniósł 3,8 mies., a częściową remisję uzyskano u 5 chorych (27 proc.) [41].

## PODSUMOWANIE

Angiogeneza odgrywa zasadniczą rolę we wzroście i rozwoju litych nowotworów, w tym raka płuca [42–44]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat przedmiotem badań klinicznych stało się wiele grup związków hamujących ten proces na różnych poziomach [13, 26, 35, 45–49]. Większość tych substancji hamuje tworzenie wszystkich typów naczyń krwionośnych, natomiast niektóre są selektywnymi inhibitorami angiogenezy nowotworowej. Mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, dotychczas żaden z leków antyangiogennych nie został zarejestrowany w raku płuca. Poprawa czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, wykazana w niedawno ukończonym badaniu klinicznym z zastosowaniem przeciwciała przeciwko VEGF [50], stwarza jednak nadzieję, że korzyść ta może również dotyczyć niedrobnokomórkowego raka płuca. Preparaty antyangiogenne są na ogół dobrze tolerowane, ale powodują szereg swoistych działań niepożądanych, takich jak zapalenie stawów, krwotoki lub powikłania zakrzepowe. Z tego powodu wskazane jest szczegółowe monitorowanie toksyczności tych leków i ściśle określenie zasad bezpieczeństwa przed rozpoczęciem badania.

## PIŚMIENNICTWO

1. Parkin DM. *Global cancer statistic in the year 2000*. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
2. Kerbel RS. *Tumor angiogenesis: past, present and the near future*. *Carcinogenesis* 2000; 21: 505-15.

3. Folkman J. *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. *N Eng J Med* 1971; 285: 1182-86.
4. Gordon MS, Talpaz M, Margolin K, et al. *Phase I trial of recombinant human monoclonal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF MAB) in patients with metastatic cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; (abstr 1678).
5. DeVore RF, Fehrenbacher RS, Herbst RS, et al. *A randomized Phase II trial comparing rhuMab (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with Stage III/IV NSCLC*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; (abstr 1896).
6. Johnson DH, DeVore R, Kabbavar F, et al. *Carboplatin (C) + paclitaxel (P) + rhuMab-VEGF (AVF) may prolong survival in advanced non-squamous lung cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; (abstr 1256).
7. Salzberg M, Pless M, Rochlitz Ch, et al. *A phase I and pharmacokinetic study of single oral administration of SU5216 in patients with advanced solid tumors*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 (abstr 390).
8. Rosen L, Mulay M, Mayers A, et al. *Phase I dose-escalating trial of SU5416, a novel angiogenesis inhibitor in patients with advanced malignancies*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstr 618).
9. Baser R, Hurwitz H, Barge A, et al. *Phase I pharmacokinetic and biological study of the angiogenesis inhibitor, ZD6474, in patients with solid tumors*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; (abstr 396).
10. Tolcher AW, O'Leary J, DeBono JS, et al. *A phase I and biologic correlative study of an oral endothelial vascular growth factor receptor-2 (VEGFR-2) tyrosine kinase inhibitor, CP-547,632 in patients with advanced solid tumors*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; (abstr 334).
11. Chambers AF, Martisian LM. *Changing view of the role of matrix metalloproteinases in metastasis*. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 1260-70.
12. Hidalgo M, Eckhardt SG. *Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 178-93.
13. Shepherd FA, Sridhar SS. *Angiogenesis inhibitors under study for the treatment of lung cancer*. *Lung Cancer* 2003; 41: 563-72.
14. Michael M, Babic B, Khokha R, et al. *Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1802-8.

15. Smylie M, Mercier M, Aboulafia D, et al. *Phase III study of the matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor prinomastat in patients having advanced non-small cell lung cancer (NCSLC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; (abstr 1226).
16. Bissett D, O'Byrne K, von Pawel J, et al. *Phase III study of the matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in combination with gemcitabine and cisplatin in non-small cell lung cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; (abstr 1183).
17. Naglich JG, Jure-Kunkel M, Gupta E, et al. *Inhibition of angiogenesis and metastasis in two murine models by the matrix metalloproteinase inhibitor, BMS-275291*. Cancer Res 2001; 61: 8480-5.
18. Gupta E, Huang M, Mao Y, et al. *Pharmacokinetic (PK) evaluation of BMS275291, a matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor, in cancer patients*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; (abstr 301).
19. Riviere M, Alaoui-Jamali M, Falardeau P, et al. *Neovastat: An inhibitor of angiogenesis with anticancer activity*. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; (abstr 317).
20. Falardeau P, Champagne P, Poyet P, et al. *Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials*. Semin Oncol 2001; 28: 620-5.
21. Evans WK, Latreille J, Batist G, et al. *AE-941, an inhibitor of angiogenesis: rationale for development in combination with induction chemotherapy/radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; (abstr 1938).
22. Munoz-Mateu M, deGranfenried L, Eckhardt GS, et al. *Pharmacodynamic studies of Col-3, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with advanced cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; (abstr 302).
23. Cox G, Jones JL, Walker RA, et al. *Angiogenesis and non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 2000; 27: 81-100.
24. Cox G, Jones JL, O'Byrne KJ. *Matrix metalloproteinase 9 and the epidermal growth factor signal pathway in operable non-small cell lung cancer*. Clin Cancer Res 2000; 6: 2349-55.
25. Li TS, Keneda Y, Ueda K, et al. *The influence of tumour resection on angiostatin levels and tumour growth – an experimental study in tumour-bearing mice*. Eur J Cancer 2001; 37: 2283-8.
26. Shijubo N, Kojima H, Nagata M, et al. *Tumor angiogenesis of non-small cell lung cancer*. Micro Res Tech 2003; 60: 186-98.
27. Dy GK, Adjei AA. *Novel targets for lung cancer therapy: part II*. J Clin Oncol 2002; 20: 3016-28.
28. Deplaque G, Harris AL. *Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development*. Eur J Cancer 2000; 36: 1713-24.
29. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. *Interferon alfa2a therapy for life-threatening hemangiomas in infancy*. N Engl J Med 1992; 326: 14560-63.
30. O'Railly MS, Holmgren LA, 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.
31. O'Railly MS, Boehm T, Shing Y, et al. *Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth*. Cell 1997; 88: 277-85.
32. Dahanabal M, Ramchandran R, Waterman MJ, et al. *Endostatin induces endothelial cell apoptosis*. J Biol Chem 1999; 274: 11721-6.
33. Mauceri HJ, Hanna N, Beckett MA, et al. *Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumor therapy*. Nature 1998; 349: 287-91.
34. Herbst RS, Hess KR, Tran HT, et al. *Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors*. J Clin Oncol 2002; 20: 3792-803.
35. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS, Holden SN, Bergen M, Eckhardt SG. *Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer*. Semin Oncol 2002; 29 (Suppl 1) 4: 66-77.
36. Elicieri BP, Cheresh DA. *The role of alpha(v) integrins during angiogenesis: Insights into potential mechanisms of action and clinical development*. J Clin Invest 1999; 103: 1227-30.
37. Guthiel JC, Campbell TN, Pierce PR, et al. *Phase I study of Vitaxin, an anti-angiogenic humanized monoclonal antibody to vascular integrin alpha(v) beta3*. Proc Soc Am Clin Oncol 1998; (abstr 832).
38. Eskens F, Dumez H, et al. *Phase I and pharmacologic study of EMD 121974, an alphaV3 and alphaV5 integrin inhibitor that perturbs tumor angiogenesis, in patients with solid tumor*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; (abstr 801).
39. Holden SN, Morrow M, O'Bryant C, et al. *Correlative biological assays used to guide dose escalation in a phase I study of the antiangiogenic aVB3 and a VB5 integrin antagonist EMD 121974 (EMD)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; (abstr 110).
40. Weng DE, Weiss P, Kellackey C, et al. *Angiozyme pharmacokinetic and safety results: a phase I/II study in patients with refractory solid tumors*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; (abstr 393).
41. Schiller JH, Hammond LA, Carbone DP, et al. *Phase 2A trial of squalamine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; (abstr 1353).
42. Ferrara N, Alitalo K. *Clinical applications of angiogenic growth factor and their inhibitors*. Nature Med 1999; 5: 1359-64.
43. Jones A, Harris AL. *New developments in angiogenesis: a major mechanism for tumor growth and target for therapy*. Cancer J Sci Am 1998; 4: 209-17.
44. Brock CS, Lee SM. *Anti-angiogenic strategies and vascular targeting in the treatment of lung cancer*. Eur Respir J 2002; 19: 557-70.
45. Hess C, Vuong V, Hegyi I, et al. *Effect of VEGF receptor inhibitor PTK787/ZK222548 combined with ionizing radiation on endothelial cell and tumour growth*. B J Cancer 2001; 85: 2010-6.
46. Broker LE, Giaccone G. *The role of new agents in the treatment of non-small cell lung cancer*. Eur J Cancer 2002; 38: 2347-61.
47. Rosen LS. *Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers*. Cancer Control 2002; 9 Suppl: 36-44.
48. Miller KD, Sweeney ChJ, Sledge GW. *Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics*. J Clin Oncol 2001; 19: 1195-206.
49. Verheul HMW, Pinedo HM. *Anti-angiogenic drugs*. Principles and Practises of Oncology Updates. July 2002, www.lwwoncolology.com
50. Giantonio BJ, Levy D, O'Dwyer PJ, et al. *Bevacizumab (anti-VEGF) plus IFL (irinotecan, fluoracil, leucovorin) as front-line therapy for advanced colorectal cancer (advCRC): Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E2200*. Proc Am Soc Clin Onc 2003; (abstr 1024).

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Barbara Szostakiewicz**

Katedra i Klinika Onkologii

i Radioterapii AM

w Gdańsku

ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

tel. 0 (prefiks) 58 349 22 70

faks 0 (prefiks) 58 349 22 70

e-mail: bszostakiewicz@wp.pl