

W obliczu niepowodzeń konwencjonalnej chemioterapii prowadzone są poszukiwania alternatywnych metod leczenia zaawansowanych przypadków raka jelita grubego. Mimo wprowadzenia nowych leków cytoredukcyjnych, nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy przeżycia pacjentów z nieoperacyjną postacią schorzenia. Wobec udowodnionej zależności proliferacji guza od procesu tworzenia sieci nowych naczyń podjęto liczne próby terapii substancjami hamującymi działanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) – najważniejszego stymulatora angiogenezy nowotworowej. Przeprowadzono wiele badań klinicznych, mających określić wartość leczenia angiostatynami, takimi jak bevacizumab, thalidomide, INF-alfa oraz marimastat. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w badaniach klinicznych nad bevacizumabem, przeciwciałem swoiście wiążącym VEGF. Już po jednorazowym podaniu ograniczył on wielkość łożyska naczyniowego guza, istotnie redukując przepływ krwi. Jednocześnie, na podstawie badań epidemiologicznych i doświadczalnych, poszukuje się innych czynników mogących hamować wzrost nowotworu. Wśród nich wymienić należy inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), powszechnie stosowane jako leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Udowodniono działanie przeciwnowotworowe tych leków w przypadku raka jelita grubego oraz innych nowotworów nabłonkowych. W najbliższym czasie należy oczekiwać kolejnych badań nad rolą COX-2 w procesie proliferacji nowotworowej oraz oceny skuteczności jej inhibitorów. Należy również zwrócić uwagę na coraz większe znaczenie selektywnych preparatów leczniczych mających wybiórcze działanie wyłącznie na komórki guza.

Słowa kluczowe: angiogeneza, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, gruczolakorak jelita grubego.

Mechanizmy kontroli angiogenezy oraz ich wykorzystanie kliniczne w zaawansowanych przypadkach raka jelita grubego

Angiogenesis controlling mechanisms and their clinical application in advanced cases of colorectal cancer

Jacek Najda¹, Anna Kozaczka², Dariusz Woszczyk²

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach.

WSTĘP

Niepowodzenia oraz brak skuteczności konwencjonalnej chemioterapii były jedną z przyczyn poszukiwania alternatywnych metod terapii przeciwnowotworowej. Minęło już ponad 30 lat od nowatorskiej sugestii Folkmana, traktującej zahamowanie nowotworowej angiogenezy jako skuteczną opcję w terapii onkologicznej [1]. Jednakże dopiero w ostatnich latach leki angiostatyczne zdobywają należne im miejsce i są praktycznie stosowane jako składnik protokołów leczniczych.

We wczesnym okresie rozwoju tkanka nowotworowa jest niezależna od rozbudowy sieci naczyniowej. Proces proliferacji komórek nowotworowych jest zbilansowany z ich apoptozą i nie wymaga formowania własnego łożyska naczyniowego [1, 2].

Wzrost guzów litych powyżej 1–2 mm³ jest nieodzownie związany z koniecznością formowania własnej sieci naczyń krwionośnych. Immunohistochemiczne ba-

dania skrawków różnych tkanek nowotworowych pobrane z ich obrzeży wykazują wyraźną proliferację struktur naczyniowych niezależnie od typu guza. Kluczową rolę w pobudzeniu proliferacji odgrywają angiogenetyczne czynniki wzrostowe, produkowane i wydzielane przez komórki niedotlenionej tkanki nowotworowej [2]. W badaniach *in vitro* potwierdzono stymulujący wpływ nikotyny na formowanie się naczyń zaopatrujących tkankę nowotworową [3]. Bezpośrednim efektem działania wspomnianych czynników wzrostowych jest proliferacja i nasilenie podziałów komórek śródbłonka naczyń zaopatrujących tkankę nowotworową. Guzy nowotworowe pozbawione odpowiedniej ilości naczyniowych czynników wzrostu stopniowo podlegają procesom apoptozy [3, 4].

Nowotwory podlegające procesom neowaskularyzacji wchodzą w fazę intensywnego wzrostu i dodatkowo uzyskują zdolność do tworzenia przerzutów. Do chwili obecnej mechanizm odpowiedzial-

In the face of the conventional chemotherapy failure, investigations into novel, alternative therapeutic options for advanced clinical stages of colorectal cancer are being performed. In spite of the introduction of new cytoreductive drugs, there was no significant and satisfactory improvement of inoperative stage patients survival observed so far. Being aware of the tumor mass proliferation rate dependence on the process of neoplastic vessel network formation, the identification process of neoplastic angiogenesis stimulators was initiated. The vascular endothelial growth factor (VEGF) was confirmed beyond doubt to be involved in this process, what triggered therapeutic trials with agents inhibiting its mechanisms of action. Many clinical trials were undertaken to determine the therapeutic value of angiostatsins, like bevacizumab, thalidomide, INF-alpha and marimastat. Bevacizumab was proved to be the most promising agent, being a unique antibody specifically binding VEGF. A single dose of this substance was confirmed to reduce the volume of the tumor vascular network, effectively reducing blood perfusion of neoplastic tissue. Simultaneously, extensive experimental and epidemiological studies are being carried out to identify factors, yet unknown, that naturally influence the tumor proliferation rate. Among them considerable attention is paid to cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, routinely administered as analgesic or antiinflammatory agents. Their antineoplastic activity was proved in the context of colorectal cancer and other epithelial neoplasms, related to COX-2 activity inhibition, engaged in carcinogenesis. In the nearest future, the problem of COX-2 involvement in the process of neoplastic proliferation and the consequences of its chronic inhibition are likely to be the main theme of numerous investigations.

Key words: angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), colorectal cancer.

ny za inicjację neowaskularyzacji nie jest do końca wyjaśniony. Wielokrotnie pojawiały się sugestie podkreślające rolę stymulatorów angiogenezy wydzielanych przez komórki nowotworowe. Sugerowano też pobudzenie komórek wydzielających angiogenetyczne substancje białkowe, np. zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów. Jednocześnie dochodzić ma do zahamowania produkcji endogennych inhibitorów wzrostu sieci naczyńkowej [3, 4].

Ustalono istotną rolę receptorów kinazy tyrozynowej w procesie przekazywania sygnału inicjacji angiogenezy. Wśród nich podkreśla się rolę receptorów dla epidermalnego czynnika wzrostu (EGFr), znanych jako erb-B2 i erb-B4, wraz z receptorami dla czynnika wzrostu fibroblastów [5]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom kinazy tyrozynowej, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią, reprezentują nową opcję terapeutyczną. Stosowanie inhibitorów angiogenezy daje korzyści terapeutyczne wynikające z braku działania mielosupresyjnego, nielicznych objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jak również stosunkowo rzadkich przypadków oporności na leczenie [5, 6]. Nadal określenia wymaga ich miejsce w strategii terapii przeciwnowotworowej. Stosuje się je w celu wzmocnienia efektu działania klasycznej chemio- i radioterapii, w monoterapii, jako składniki terapii konsolidującej w eliminowaniu choroby resztkowej [7]. Badania kliniczne oceniające skuteczność tego rodzaju leczenia dotyczą chorych z rozpoznaniem raka sutka, płuca, prostaty, a także raka jelita grubego.

Gruźlica jelita grubego jest jednostką chorobową dotykającą jednego na 20 statystycznych mieszkańców Stanów Zjednoczonych i krajów zachodnioeuropejskich. Nowotwór ten stanowi łącznie 15 proc. wszystkich guzów li-

tych rozpoznawanych w krajach rozwiniętych. Prognoza i wynik leczenia zależą w znacznym stopniu od zaawansowania schorzenia w momencie jego rozpoznania. Ok. 70–75 proc. przypadków raka jelita rozpoznawanych jest we wczesnym stadium klinicznym, co umożliwia skuteczne, radykalne leczenie chirurgiczne. Jednakże 20–25 proc. pacjentów z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania obciążonych jest złym rokowaniem [6, 7].

W ostatnich latach wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) w surowicy krwi a klinicznym zaawansowaniem raka jelita grubego, włączając w to obecność przerzutów do wątroby oraz progresję guza [8, 9]. Interesujący jest fakt zmniejszonej ekspresji VEGF w obrębie wątrobowych ognisk przerzutowych w porównaniu do pierwotnego ogniska nowotworu [10]. Sugeruje się wtórną redukcję aktywności VEGF przy kontakcie komórek guza z tkanką śródmiąższową wątroby [11]. Zahamowanie neowaskularyzacji tkanki nowotworowej zależnej od VEGF wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną, szczególnie w zaawansowanych przypadkach choroby [12]. Analizowano skuteczność działania specyficznego dla VEGF przeciwciała monoklonalnego, znanego pod nazwą bevacizumab. Jednorazowa infuzja tego przeciwciała prowadzi do zmniejszenia perfuzji tkanki nowotworowej, ze zmniejszeniem gęstości oraz objętości naczyń krwionośnych zaopatrujących tkankę nowotworową [13]. Potwierdza to potencjalne znaczenie inhibicji VEGF dla zahamowania proliferacji tkanki nowotworowej u chorych w zaawansowanym stadium choroby [14]. Podobne nadzieje wiąże się ze stosowaniem inhibitorów epidermalnego czynnika wzrostu [14]. Obydwa wspomniane sposoby leczenia wydają się tym bardziej

wartościowe, że standardowa metoda leczenia, polegająca na zastosowaniu 5-FU w monoterapii daje 15 proc. odpowiedzi terapeutycznych. Dodanie leukoworyny poprawia ten wskaźnik jedynie o 5 proc. i daje w zaawansowanych postaciach schorzenia średni czas przeżycia pacjentów na poziomie 12 mies. [6].

Po latach korzystania wyłącznie z tradycyjnej chemioterapii, pojawiają się nowe preparaty stosowane w zaawansowanych przypadkach raka okrężnicy. Wśród nich należy zwrócić uwagę na irinotekan (CPT-11) oraz oxaliplatynę (L-OHP), których zastosowanie pozwoliło wydłużyć czas przeżycia pacjentów z nieoperacyjnymi postaciami choroby.

Znacznym udogodnieniem w sposobie leczenia stało się wprowadzenie doustnych pochodnych fluoropirymidynowych. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazały one porównywalną skuteczność terapeutyczną do 5-FU podawanego dożylnie wraz z leukoworyną. Podawane doustnie prekursorzy 5-FU, w tym głównie capecitabina, zostały opracowane i wprowadzone do praktyki klinicznej celem uzyskania analogicznego efektu terapeutycznego w stosunku do wielogodzinnych, dożylnych wlewów 5-FU [6, 15, 16].

Dużą nadzieję budzi grupa preparatów o działaniu wybiórczo hamującym przemiany molekularne, odpowiedzialne w tkance nowotworowej za proliferację śródbłonna, formowanie sieci naczyniowej oraz tworzenie przerzutów. Wśród nich należy wymienić przeciwciała monoklonalne oraz inhibitory receptorów dla epidermalnego oraz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu [13]. W badaniach pacjentów z operacyjnym gruczolakorakiem jelita grubego stwierdzono znamienne wyższy poziom surowiczego VEGF w stosunku do populacji kontrolnej. Nie stwierdzono jednak dodatniej korelacji przedoperacyjnego poziomu VEGF

z wielkością guza, jego lokalizacją, płcią oraz wydolnością fizyczną pacjenta. Istotne wydają się być niższe wartości stężenia VEGF u pacjentów poddawanych radykalnym operacjom onkologicznym w porównaniu do pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią schorzenia, u których dokonywano jedynie częściowej resekcji guza lub zabiegów paliatywnych [16]. Wart odnotowania jest istotny spadek poziomu VEGF w surowicy pacjentów po radykalnych operacjach raka jelita grubego, utrzymujący się do 30. doby po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym. Poziom VEGF okazał się być jedynym statystycznie istotnym parametrem mającym wartość w ocenie rokowania co do czasu przeżycia wolnego od wznowy procesu chorobowego [15, 16].

Opisano również próby przełamania tolerancji immunologicznej występującej w przebiegu angiogenezy nowotworowej. Wykazano skuteczność szczepionki zawierającej mysie komórki śródbłonna w zakresie ograniczania powstawania przerzutów raka jelita grubego w tkance płucnej. Zastosowana metoda doświadczalna, oparta na modelu zwierzęcym, udowodniła skuteczność zarówno profilaktyczną, jak i leczniczą wspomnianej immunizacji autologicznymi komórkami endothelium. W odpowiedzi dochodziło do wytworzenia się istotnego miana przeciwciał w klasie IgG oraz pentamerycznych IgM [17]. Doniesienie to podkreśla rolę adjuwantowej immunoterapii z użyciem autologicznych komórek śródbłonna jako potencjalnej kolejnej metody wspierającej tradycyjne leczenie przeciwnowotworowe.

ROLA VEGF ORAZ RECEPTORA FIK-1/KDR W PATOGENEZIE RAKA OKRĘŻNICY

Receptory błonowe sprzężone z kinazą tyrozynową, nazywane również receptorami dla czynników

wzrostu, odgrywają istotną rolę regulacyjną w wielu procesach komórkowych. Składają się one z części zewnątrzkomórkowej, która wiąże ligand, elementu transbłonowego oraz części wewnątrzkomórkowej odpowiedzialnej bezpośrednio za aktywność kinazy tyrozynowej. W momencie połączenia z ligandem receptor ulega dimeryzacji z następującą aktywacją kinazy tyrozynowej i fosforylacją receptorów [2]. Uaktywniona w ten sposób kaskada reakcji biochemicznych inicjuje szereg przemian, w tym proliferację, różnicowanie i morfogenezę zarówno w jej pozytywnym, jak i niekorzystnym znaczeniu.

Komórki guza stymulują latentne komórki śródbłonna do podziałów i formowania nowej sieci naczyń krwionośnych w mechanizmie uwalniania czynników wzrostu, pobudzających na drodze parakrynej sąsiadujące komórki endothelium. Przyłączenie cząsteczki VEGF do jednego z jego receptorów inicjuje złożoną kaskadę sygnałową, stymulującą procesy komórkowe związane z tworzeniem nowych naczyń krwionośnych. Szereg receptorów związanych z kinazą tyrozynową jest odpowiedzialnych pośrednio lub bezpośrednio za neoangiogenezę [4]. Dokładna identyfikacja receptorów bezpośrednio i selektywnie odpowiedzialnych za powstawanie sieci naczyń guza była przedmiotem badań w ciągu ostatnich dziesięciu lat [4, 8]. Mimo że znana jest liczna populacja receptorów z ekspresją wyłącznie w obrębie komórek śródbłonna, to główną rolę w inicjowaniu angiogenezy przypisuje się receptorowi Flk-1. Sugeruje się istotne znaczenie VEGF oraz jego receptorów Flt-1 oraz Flk-1 w patologicznej angiogenezie towarzyszącej glejakiom, rakowi sutka, pęcherza moczowego, rakom jelita grubego oraz wielu innym schorzeniom nowotworowym, związanym z przewodem pokarmowym [5]. Rejestrowano dodat-

nie korelacje pomiędzy nasileniem ekspresji VEGF a współczynnikiem gęstości naczyń w obrębie tkanki raka sutka, nerki oraz okrężnicy [18].

Obecność zwiększonej liczby transkryptów VEGF była szczególnie wyraźna w przypadkach tkanek bogato unaczynionych glejaków. W przypadku glejaków o niższym stopniu złośliwości, jak również w prawidłowej tkance mózgowej poziom VEGF był istotnie niższy [2]. W przypadkach guzów intensywniej unaczynionych stwierdzono wyższą ekspresję receptorów Flk-1 w komórkach śródbłonna z wyższą zawartością VEGF na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresję VEGF oraz jego receptorów wykazano również na powierzchni komórek niektórych nowotworów układu krwiotwórczego, jak chociażby w przypadku szpiczaka mnogiego [2, 19]. Wykazano właściwości mitogenne VEGF w stosunku do kultur komórkowych w warunkach *in vitro*. Zastosowane w tym przypadku przeciwciała przeciwko receptorowi Flk-1 doprowadzały do zahamowania podziałów komórkowych. Przeprowadzono również szereg badań *in vivo* na modelach zwierzęcych, mających za zadanie ocenić rolę VEGF w angiogenezie nowotworowej. We wszystkich przypadkach zablokowanie drogi przekąźnikowej, inicjowanej przez VEGF za

pośrednictwem receptora Flk-1, dawało istotną redukcję gęstości sieci naczyń w obrębie tkanki guza. Podobne zależności stwierdzono w badaniach pacjentów z rozpoznaniem *rhabdomyosarcoma*, *glioblastoma multiforme* czy też *leiomyosarcoma* [20, 21].

Udowodniono istotną rolę procesów proteolizy *matrix* międzykomórkowej dla umożliwienia proliferacji śródbłonnów w procesie powstawania sieci naczyń zaopatrującej tkankę nowotworową. W badaniach dotyczących angiostatyny, zawierającej w swym składzie aminokwasowym początkową sekwencję plazminogenu wykazano, że istotnie hamuje ona angiogenezę zarówno *in vitro*, jak również *in vivo* [22]. W badaniach nad klonem komórek raka okrężnicy podkreśla się rolę nikotyny jako czynnika istotnie nasilającego procesy proliferacji [3]. Wzrost ten był jednoznacznie zależny od proliferacji sieci naczyń krwionośnych, zaopatrujących tkankę nowotworową. Istotną rolę pełniły w tym procesie komórki mobilizowane ze szpiku kostnego [3, 4].

W ostatnim czasie prowadzone są badania, mające na celu identyfikację alternatywnych w stosunku do VEGF czynników, mogących mieć wpływ na nowotworową proliferację komórek guzów litych. W aktualnie przeprowadzanych badaniach zidentyfikowano nowy

czynnik wzrostu, stymulujący proliferację sieci naczyń w tkance neoplastycznej, mianowicie pochodzący z gruczołów wydzielania wewnętrznego naczyńno-śródbłonkowy czynnik wzrostu (EG-VEGF) [11].

AKTUALNIE ZIDENTYFIKOWANE CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA ZAAWANSOWANIE NOWOTWOROWEJ ANGIOGENEZY W TKANCE RAKA JELITA GRUBEGO. ROLA CYKLOOKSYGENAZY-2

Cyklooksygenaza-2 (COX-2) jest enzymem odpowiedzialnym za syntezę prostaglandyn, wykazującą wysoką aktywność w miejscach objętych procesem zapalnym. Udowodniono również korelację aktywności tego białka enzymatycznego z proliferacją określonych schorzeń nowotworowych, wśród nich również gruczolakoraka jelita grubego [22]. W ostatnim czasie potwierdzono udział COX-2 w procesach regulacji apoptozy, angiogenezy oraz inwazyjności komórek nowotworowych wywodzących się z tkanki nabłonkowej. Przeprowadzone opracowania epidemiologiczne wykazały ujemną korelację pomiędzy przewlekłym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych a zapadalnością na raka jelita grubego. Zależność ta

Tab. 1. Mechanizmy działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych na poziomie molekularnym i komórkowym, które mogą potencjalnie odpowiadać za ich efekt przeciwnowotworowy (wg Shiff 1999/31). (MAP – mitogen-activated protein, PPAR – peroxisomal proliferator-activated receptors)

Table 1. The mechanisms of non-steroid antiinflammatory drugs action on the molecular and cellular level, that could potentially responsible for their antineoplastic activity. (according to Shiff 1999/31). (MAP – mitogen-activated protein, PPAR – peroxisomal proliferators-activated receptors)

Mechanizmy zależne od hamowania cyklooksygenazy	Mechanizmy niezależne od hamowania cyklooksygenazy	Mechanizmy o nieznanym związku z hamowaniem cyklooksygenazy
obrót tkankowy (proliferaacja/apoptoza)	obrót tkankowy (proliferaacja/apoptoza)	odpowiedź przeciwnowotworowa
powstawanie nowotworów	transformacja komórkowa	apoptoza (aktywacja onkogenu Myc)
angiogeneza	angiogeneza	popudzenie PPAR
	naprawa DNA	
	apoptoza (indukcja kinaz MAP, blokowanie aktywacji czynnika jądrowego NF-κB)	

dotyczyła zarówno selektywnych dla COX-2, jak i nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy [23, 24]. Podawany przewlekle sulindak oraz celekoksyb (selektywny inhibitor COX-2) prowadziły do regresji wymiarów polipów okrężnicy [25]. Wyjaśnienia mechanizmu działania przeciwnowotworowego wymienionych leków poszukuje się w stwierdzeniu zwiększonej aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2), wykazanej w tkance gruczolakoraka jelita grubego [22].

Zidentyfikowano również, alternatywny wobec inhibicji COX-2, mechanizm chemoprewencji nowotworów, indukowany, m.in. przez sulfonowe pochodne sulindaku. Polega on na hamowaniu drogi sygnałowej WNT, zależnej głównie od transkrypcji zależnej od beta-kateniny (TUF), obejmującej wybrane sekwencje genowe [26, 27].

W wielu badaniach doświadczalnych COX-2 zajmuje ważne miejsce w inicjacji i stymulacji procesu angiogenezy nowotworowej [25]. Zwiększona aktywność COX-2 jest istotnie związana z obecnością odległych przerzutów oraz gorszym rokowaniem w analizie wielowariantowej [23]. Przeprowadzone badania przedkliniczne wykazują dodatnią korelację aktywności COX-2 ze zwiększonym natężeniem nowotworowej angiogenezy, proliferacji komórkowej, zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej oraz zahamowaniem apoptozy [22, 23]. Udowodniono również istnienie działania zwiększającego stężenie VEGF w wyniku wzmożonej aktywności cyklooksygenazy 2.

Bezpośrednim mechanizmem odpowiedzialnym za hiperplazję i proliferację komórek śródbłonka naczyń guza jest oddziaływanie cząsteczek VEGF z jego receptorami typu 2 na powierzchni komórek śródbłonka [22]. Zablokowanie tego receptora za pomocą specyficznego przeciwciała odnosi analogiczny skutek w badaniach *in vitro*, jak immunologiczna neutraliza-

cja samych glikoproteinowych cząsteczek VEGF [24]. Efekt przeciwnowotworowy stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazano w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2. Wiąże się on ze zmniejszeniem częstości występowania przypadków gruczolakoraka u pacjentów z rodzinną polipowością jelita grubego [23, 27]. Selektowne inhibitory charakteryzują się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dlatego obserwuje się wzrost częstości ich podawania w schorzeniach związanych z przewlekłymi stanami bólowymi.

Równie istotna okazała się supresja aktywności COX-2 przez starsze, bardziej jak dotąd popularne niesteroidowe leki przeciwzapalne. W badaniach *in vitro* udowodniono supresję, stymulowaną przez komórki raka okrężnicy, aktywności cyklooksygenazy-2 przez aspirynę oraz salicylan sodu [23]. Obydwa leki hamowały również nadmierną ekspresję COX-2 stymulowaną przez VEGF. Również badania oparte na analizie hodowli komórkowych komórek raka okrężnicy wykazały znaczący efekt przeciwiangiogeny wywierany przez silymarynę (SM) oraz jej oczyszczoną postać – silibininę (SB). Wydatnie hamowały one wzrost komórkowych linii raka okrężnicy, co daje potencjalną możliwość zastosowania ich w terapii przeciwnowotworowej [28]. W tych samych badaniach potwierdzono hamujący wpływ thalidomidu na angiogenezę. Thalidomid ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu szpiczaka plazmocyto-

Wydaje się, że istnieją próby leczenia raka okrężnicy z zastosowaniem czynnika martwicy guza alfa (TNF-alfa), wykorzystujące jego toksyczność dla tkanki nowotworowej. Jednocześnie, mając na względzie udo-

wodnioną skuteczność farmakologicznej techniki stosowania liganodowego leczenia celowanego, dokonano połączenia cząsteczki TNF-alfa z przeciwciałem skierowanym przeciwko zewnętrznej domenie B fibronektyny, będącej klasycznym markerem angiogenezy. Otrzymane w ten sposób fuzyjne białko L19mTNF-alfa wykazuje silne powinowactwo z komórkami nowotworowymi raka jelita grubego, charakteryzując się stabilnym wiązaniem z komórkami guza oraz istotną aktywnością przeciwnowotworową [29]. Siła działania cyto redukcyjnego otrzymanej hybrydy była wydatnie zwiększana poprzez dodanie melfalanu do omawianego powyżej kompleksu białkowego. Technika ta pozwala w sposób celowany wykorzystać proapoptyczne działanie TNF-alfa w obrębie tkanek guza, otwierając tym samym potencjalne możliwości szerszego jej wykorzystania. W chwili obecnej terapia oparta na rekombinowanej postaci TNF-alfa aplikowana jest w formie izolowanej perfuzji kończyn.

W podsumowaniu ostatnich osiągnięć dotyczących leczenia zaawansowanych, nieoperacyjnych przypadków raka okrężnicy należy zwrócić uwagę na coraz większe znaczenie selektywnych preparatów leczniczych, mających wybiórcze działanie wyłącznie na komórki guza. Dążeniom tym towarzyszy intensywne poszukiwanie możliwości wpływania na bezpośrednie otoczenie komórki nowotworowej, a zwłaszcza na hamowanie rozwoju struktur naczyniowych nowotworu. Poszukiwania te, jak dotychczas, nie przyniosły radykalnego przełomu w wynikach leczenia, dając czasem rozbieżne wyniki.

Racjonalne i obiecujące jednak wydaje się poszukiwanie nowych i modyfikowanie istniejących, alternatywnych do klasycznej chemioterapii, sposobów leczenia przeciwnowotworowego.

PIŚMIENICTWO

1. Brem S, Brem H, Folkman J, Finkelste in D, Patz A. *Prolonged tumor dormancy by prevention of neovascularization in the vitreous*. *Cancer Res* 1976; 36: 2807-12.
2. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, Ulrich A. *High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis*. *Cell* 1993; 72: 835-46.
3. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata I, Nagai R, Makuuchi M. *Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth*. *Mol Cells* 2003; 31, 16 (2): 143-6.
4. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. *Dormancy and micrometastases. Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression*. *Nature Med* 1995; 1: 149-53.
5. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR, correlates with vascularity, metastasis and proliferation in human colon cancer*. *Cancer Res* 1995; 55: 3964-8.
6. Cats A. *New developments in systemic chemotherapy in advanced colorectal cancer*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 239: 78-86.
7. Ellis LM, Liu W, Wilson M. *Down-regulation of vascular endothelial growth factor in human colon carcinoma cell lines by antisense transfection decreases endothelial cell proliferation*. *Surgery* 1996; 120 (5): 871-8.
8. Landriscina M, Cassano A, Ratto C, Longo R, Ippoliti M, Pallazzotti B, Crucitti F, Barone C. *Quantitative analysis of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in human colorectal cancer*. *Br J C* 1998; 78: 765-70.
9. Fujisaki K, Mitsuyama K, Toyonaga A, Matsumo K, Tanikawa K. *Circulating vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer*. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 249-52.
10. Kumar H, Heer K, Lee PW, Duthie GS, MacDonald AW, Greenman J, Kerin MJ, Monson JR. *Preoperative serum endothelial growth factor can predict state in colorectal cancer*. *Clin Cancer Res*, 1998; 4: 1279-85.
11. Yakamura T, Matsuzaki H, Ozasa T, Matsuoka GH, Tanaka K, Oikawa H, Akaishi O, Tsukikawa S, Yamaguchi S. *Significance of p53 and VEGF expression in liver metastases from colorectal cancer*. *Jpn J Chemoth* 1998; 25 (9): 1279-85.
12. Ishigami RI, Aarii S, Furutani M, Niwano M, Harada T, Mizumoto M, Mori A, Onodera H, Imamura M. *Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastases and prognosis of human colorectal cancer*. *Br J Cancer* 1998; 78 (10): 1379-84.
13. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. *Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer*. *Nat Med* 2004; 10 (2): 145-7.
14. Sparano JA, Gray R, Giantonio B, O'Dwyer P, Comis RL. *Eastern Cooperative Oncology Group Portfolio of Clinical Trials*. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (4): 1206-11.
15. Hyodo I, Doi T, Endo H, Hosokawa Y, Nishikawa Y, Tanimizu M, Winno K, Kotani Y. *Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer*. *Eur J Cancer* 1998; 34 (13): 2041-5.
16. De Vita F, Oditura M, Lieto E, et al. *Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma*. *Cancer* 2004; 100 (2): 270-8.
17. Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, et al. *Takahashi K. Vaccination with autologous endothelium inhibits angiogenesis and metastasis of colon cancer through autoimmunity*. *Cancer Sci* 2004; 95 (1): 85-90.
18. Millauer B, Longhi MP, Plate LK, Shaver W, Risau A, Ullrich A, Straw LM. *Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumor types in vivo*. *Cancer* 1996; 56: 1615-20.
19. Manley PW, Bold G, Bruggen J, et al. *Advances in the structural biology, design and clinical development of VEGF-R kinase inhibitors for the treatment of angiogenesis*. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1697 (1-2): 17-27.
20. Chen YH, Wu HL, Chen CK, Huang YH, Yang BC, Wu LW. *Angiostatin antagonizes the action of VEGF-A in human endothelial cells via two distinct pathways*. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 24, 310 (3): 804-10.
21. Plank MJ, Sleeman BD. *A reinforced random walk model of tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies*. *Math Med Biol* 2003; 20 (2): 135-81.
22. Sinicrope FA, Gill S. *Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer*. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23 (1-2): 63-75.
23. Shtivelband MI, Juneja HS, Lee S, Wu KK. *Aspirin and salicylate inhibit colon cancer medium- VEGF induced endothelial tube formation; correlation with suppression of cyclooxygenase-2 expression*. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (10): 2225-33.
24. Wang HM, Zhang GY. *Experimental study of the inhibitory effect of indomethacin on the growth and angiogenesis of human colon cancer xenografts*. *Di Yi Jun Da Xue Xue Bao* 2004; 24 (2): 184-7.
25. Tuynman JB, Hulscher JB, Steller EP, van Lanschot JJ, Richel DJ. *Cyclooxygenase (COX) -2-inhibition in the prevention and treatment of colorectal carcinoma*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147 (45): 2203-7.
26. Giardello FM, Casero RA, Hamilton SR, Hyland LM, Trimbath JD, Geiman DE, Judge KR., Offerhaus W. *Prostanoids, ornithine decarboxylase and polyamines in primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis*. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 425-31.
27. Boon EM, Keller JJ, Wormhoudt TA, Giardello FM, Offerhaus GJ., Pals ST. *Sulindac targets nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signalling in adenomas with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer cell lines*. *British J Cancer* 2004; 12, 90 (1): 224-9.
28. Yang SH, Lin JK, Chen WS, Chiu JH. *Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line*. *J Surg Res* 2003; 113 (1): 133-8.
29. Borsi L, Balza E, Carnemolla B, et al. *Selective targeted delivery of TNF-alpha to tumor blood vessels*. *Blood* 2003; 102 (13): 4384-92.
30. Sato A, Shimada K, Taguchi S. *Controversy of treatment for advanced colorectal cancer*. *Gan To Kagaku Ryo* 2003; 30 (9): 1260-9.
31. Shiff SJ, Rigas B. *The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)*. *J Exp Med* 1999; 190: 445-50.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Jacek Najda**

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
 Śląska Akademia Medyczna
 ul. Reymonta 8
 40-029 Katowice