

Az antivaszkuláris terápia elvi alapjai

Tímár József¹, Paku Sándor², Tóvári József¹, Döme Balázs³

¹Országos Onkológiai Intézet, ²Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

³Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest

A daganatok vérérellátásának hatféle mechanizmusát ismerjük. Ezek azonban egymástól nem függetlenek, és a szabályozó mechanizmusok között nagyfokú átfedések vannak. A különböző daganatok eltérő stratégiákat használnak vérérellátásuk kialakítására, másrészt pedig ugyanaz a daganatfejlés különböző szöveti környezetben is más-más stratégiákat követ. Ráadásul az is előfordulhat, hogy e mechanizmusok közül egyszerre többet is felhasznál a növekedő daganat az érellátás kialakítására. Mindezek alapján megállapítható, hogy a daganatok érellátása komplex folyamat, és ennek csak az egyik formája az, amikor endothelsejtek proliferálnak, a meglévő kapillárisok felhasználásával új kapillárisok keletkeznek, s azok a daganatszövetbe behatolva hozzák létre az ereket. A daganatok jelentős részében más mechanizmusok is szerepelnek (intussuszeptív érképződés, érinkorporáció, glomeruloid érképződés, vaszkuláris mimikri, posztntális vaszkulogenezis), melyek nem feltétlenül igényelnek új érképződést illetve endothelsejt-osztódást. Az antivaszkuláris terápiáknak csak egyik lehetséges formája az angiosuppresszív terápia, de már formálódnak a direkt érellátási terápiai szerek. Miután a daganatok angiogén fenotípusának kialakulásában a hipoxiához történő adaptáció molekuláris mechanizmusai alapvető jelentőségűek, az ezt molekulárisan célzó antihipoxiás terápiák is formálódnak. Ugyanakkor ezeket az új terápiákat racionálisan kell a meglévő terápiás protokollokba integrálni, mert ellenkező esetben azok hatékonysága még csökkenhet is. *Magyar Onkológia 50:141–151, 2006*

Vascularization of cancer is a complex and heterogenous process where neoangiogenesis by sprouting is only one of the possible mechanisms that also include postnatal vasculogenesis, vessel incorporation, intussusceptive microvascular growth, glomeruloid angiogenesis and vascular mimicry. Furthermore, the mechanism of vascularization may also depend on the cancer type and the host tissue as well. Antivascular agents can be divided into angiosuppressive ones (endothelial cell proliferation inhibitors), vascular-targeted agents (microvessel disrupting agents) and anti-hypoxia agents (targeting the molecular pathways responsible for the development of the angiogenic phenotype). Since antivascular therapy is a special form of targeted therapy, it is necessary to apply it in a rational manner to consider the type of vascularization, the molecular background of the angiogenic phenotype, the stage of the disease and the standard anticancer therapy. Without such a fine-tuning, antivascular therapies cannot be integrated more successfully into the management of cancer patients. *Tímár J, Paku S, Tóvári J, Döme B. Rationale of the antivascular therapies. Hungarian Oncology 50:141–151, 2006*



Bevezetés

Mind a mai napig a malignus daganatok vaszkularizálódását gyakorlatilag az irányított kapillárisok benövekedésével azonosítják. Ugyanakkor

az érpatológiai kutatások számos olyan új eredményt hoztak, amelyek ezt a leegyszerűsített elképzelést módosítják, ill. finomítják. Ezek az új adatok arra kényszerítik a patológusokat, de a klinikusokat is, hogy átformálják gondolkozásukat a daganatok vérérellátásáról.

Az alábbiakban összefoglaljuk a rosszindulatú daganatok érellátási mechanizmusait, ezek molekuláris alapjait abból a célból, hogy megfelelő terápiás stratégiákat lehessen kialakítani ezek befolyásolására.

Közlésre érkezett: 2006. május 15.

Elfogadva: 2006. május 30.

Levelezési cím: Dr. Tímár József, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
Tel.: 1-224-8786, Fax: 1-224-8706, e-mail: jtimar@oncol.hu

A rosszindulatú daganatok vaszkularizációs mechanizmusai

Tumor-indukált neoangiogenezis (bimbózás) (1A. ábra)

Ez a vaszkularizációs forma a legismertebb a rosszindulatú daganatok esetében; azt jelenti, hogy a daganat normális szöveti kapillárisok stimulálása révén új kapillárisnövedékeket, bimbókat indukál, melyek a daganatszövetbe növekedve létrehozzák a daganatot ellátó ereket. A folyamatot az 1970-es években írták le először (2, 5), és hat lépcsőjét határozták meg: a peritumorális posztkapilláris venulák kitágulását, a bazális membrán degradálódását, az intraendotelialis kapcsolatok fellazulását és emiatt az endothelsejt migrációjának megkezdődését, amely az angiogén stimulus irányába történik. Ezután keletkeznek a solid endothelsejt-sövények, amelyek bipolárisan rendeződnek, majd megkezdődik a lumen-formálódás, és legvégül bekövetkezik az új subendotelialis bazális membrán szintézise. Ez a mechanizmus azonban nem állta ki az idő próbáját, mert az újabb kísérletes eredmények módosították, egy ötlépcsős folyamattá, amelynek első lépcsője az endothelsejt alatti bazális membrán gél-sol átmenetével kezdődik proteázok hatására (24). Ezután bekövetkezik a részleges bazálmembrán-degradálódás az endothelsejt-nyúlványok környékén, majd a kapillárisból ezek a kis növedékek benyúlnak a környező kötőszövetbe, az angiogén stimulus irányába. Ezt követően kezdődik meg az endothelsejtek vándorlása, amelyek parallel helyezkednek el, és folyamatosan megőrzik bazális-luminális polaritásukat és összeköttetésüket az eredeti anya-kapillárisal. Végül a bazális membrán sol-gél visszaalakulása következik, ezzel egy új kapilláris-bimbó keletkezik. A proliferáló periciták szintén fontosak ezen új modellben, mert a meglévő pericitaborításból vándorolnak az új növedékek és a bazális membrán mentén az új érszakaszok felé. A modell újdonsága az, hogy a lumenformálódásnak nincs szüksége újabb stimulusra, ugyanaz a stimulus, ami az egész folyamatot elindította, biztosítja ezt is. Fontos adat, és ezt sokszorosan bebizonyította a kísérletes és klinikai irodalom, hogy a daganat-indukált angiogenezis hátterében a legfontosabb

molekuláris mozgatóelem a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF), amely a daganatszövetben termelődik, elsősorban a daganatsejtek, de a daganat által indukált stromasejtek által is (5, 9). Ennek a citokinnek két hatása van, az egyik megnöveli az erek permeabilitását, tehát fenesztrációk alakulnak ki, ill. azok megnövekednek, organellumátrendeződés jön létre az endothelsejtekben, adhézións molekulák is megváltoznak a felszínükön, és valószínűleg a bazális membrán strukturális fizikai változásai is emiatt következnek be. A bazális membrán átalakulásának hátterében feltehetőleg az endothelsejtek által szekretált különböző proteázok, metalloproteinázok, ill. a plazmiogénaktivátorok állhatnak. A periciták vándorlását és az új pericitaborítás kialakulását az ANG2 citokin vezényli. Természetesen a VEGF mellett más citokinnek is képesek az angiogén stimulust kialakítani, ezek között a TGF- β , TNF- α , a bázikus FGF, és a PDGF trombocita növekedési faktor is szerepelnek (5). Az endothelsejtek adhézións molekulái közül a kísérleti bizonyítékok az $\alpha v \beta 3$ integrin kulcsszerepét emelik ki, amely elsősorban az endothelsejtek migrációjának levezénylésében fontos. A pericitaborítás kialakításában a PDGF citokin hatása jelentős, amely a simaizomsejtek felszíni receptorain keresztül fejt ki hatását (24).

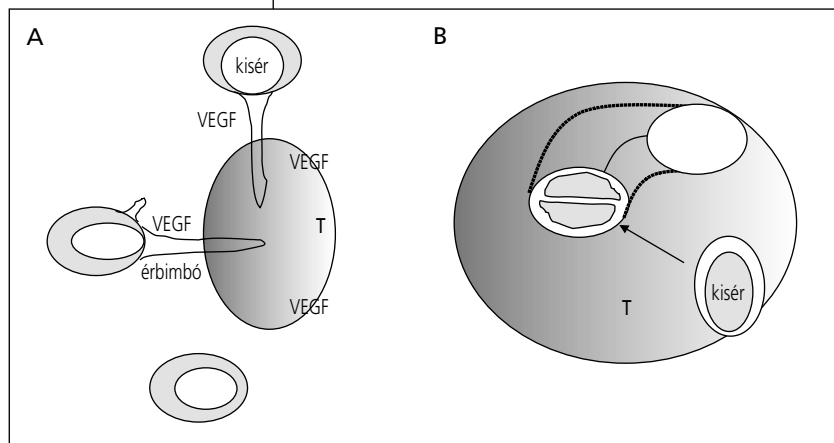
Az elmúlt évtized kutatásai azt is igazolták, hogy az angiogenezist stimuláló faktorok mellett számos gátló tényező is biztosítja a folyamat fiziológiai körülmények közötti kiegyensúlyozottságát, és ez az egyensúly a daganatok esetében mindkét irányban felborulhat, angiogén stimulus irányába is, de angiogenezis-gátló irányba is, attól függően, hogy az adott daganat fenotípusa éppen melyiket segíti elő. A gátló tényezők egy része az endothelsejteket körülvevő extracelluláris matrix különböző fehérjeiből keletkezik, mint proteolitikus degradációs termékek, pl. az endosztatin és az angiosztatin.

Poszt-natális vaszkulogenezis

A daganat-indukált neoangiogenezis mechanizmusától eltérő folyamat az embriogenezis során zajló érképződés, ami aktiválódhat, fiziológiai vagy patológiai körülmények között: ezt hívják poszt-natális vaszkulogenezisnek (1, 37). A folyamat kulcsai a keringésben lévő endothel-prekursorsejtek, amelyek a csontvelőből származnak. A vaszkulogenezis definíció szerint a csontvelői endotheliális progenitorsejtek szövetben in situ differenciálódását jelenti. A mechanizmus a felnőtt szervezetben nem aktív, de új vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy reaktiválódhat a csontvelői endothel-progenitorsejtek aktiválódása révén a legkülönbözőbb patológiai neovaszkularizációs folyamatokban. Így maguk a daganatok az általuk termelt citokinek, elsősorban angiogén citokinek segítségével mobilizálhatják a csontvelői endothel-progenitorsejteket. Ezek a keringésbe kerülve eljuthatnak a primer tumor és a metastázis helyeire, és ott elősegíthetik az új erek kialakulását. E sejtek csontvelői mobilizálása az

1. ábra.

A: daganatok érellátása. A: tumor-indukált neoangiogenezis érbimbózás révén. Az érbimbók a daganatfészékbe növekednek. B: intusszuszceptív érnövekedés. Az eredeti kiserek gyakorlatilag megkettőződnek. T: tumorfészék.



SDF citokin segítségével, és annak receptorán (CXCR4) keresztül történik. A háttérben mitogén stimulusként a VEGF szerepel legtöbbször. A keringésben lévő éretlen endothelsejtek a daganatban lévő mikrokapillárisokba épülnek be, azokhoz tapadnak ki, és ott helyben differenciálódnak érett endothelsejteké. A pontos érési mechanizmus molekuláris alapjai azonban még nem tisztázódtak. Számos kísérleti eredmény alapján megállapítható, hogy keringő endothelsejtek detektálhatók a daganatos betegekben, általában magasabb számban, mint normális körülmények között, azonban ezen endothelsejtek érkialakító szerepe, ill. ennek igazi jelentősége még nem ismert.

Érinkorporáció (2. ábra)

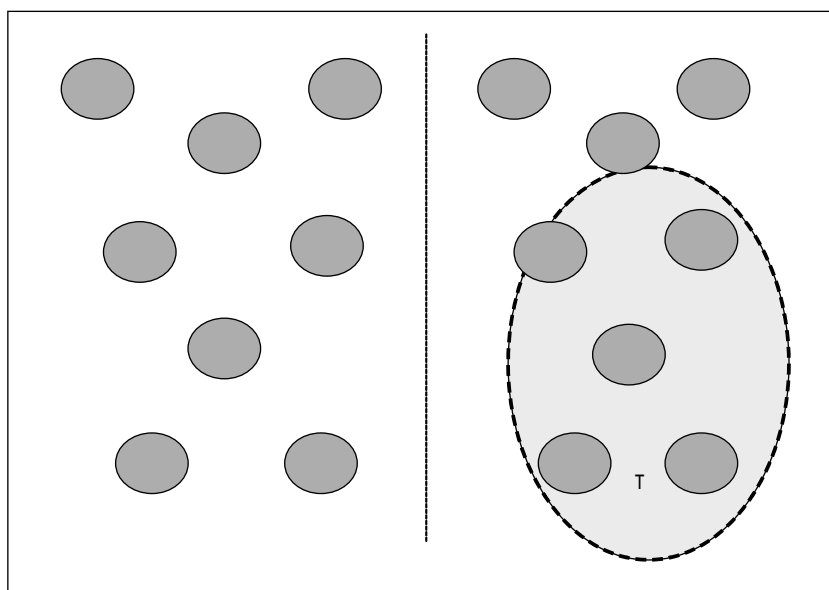
A daganatok keletkezése, ill. áttétképzése sokszor olyan szövetben következik be, ahol igen magas fiziológiásan is a kísérendizítés. Ebben az esetben a daganatszövet 1 mm-es méretátmérőt meghaladó növekedésekor nem feltétlenül jön létre a tumorszövetben hipoxia, hiszen az 500 mm-en belül újabb kis kapillárisok állnak rendelkezésre, s ezek biztosíthatják a megfelelő tápanyagellátást a növekedő tumorszövet számára. Ilyen magas érdenizítés számos szövetben van, gondoljunk csak a májra, tüdőre, vagy akár a bőrre. Az érinkorporáció azt jelenti, hogy a rosszindulatú daganat nem indukál jelentős neoangiogenezist közvetlen környezetében, és nem ennek révén biztosítja a vérellátást, hanem bekebelezi a meglévő kiérett kapillárisokat. Ez a modell sokáig nem volt ismeretes, de 1987-ben agydaganatok esetében, aztán később más esetben is megfigyelték, többek között a bőr malignus melanomája esetében is (7, 13, 25, 34). Ez a folyamat mind a primer, mind a metasztatikus tumorszövet esetében biztosíthatja a vérellátást (13, 21-23, 25). Ez természetesen nem zárja ki azt, hogy amennyiben a daganat jelentősebb mennyiségben angiogén citokineket termel, a környező kötőszövetben ne jönne létre jelentősebb neoangiogenezis, azonban ezek az erek nem feltétlenül kerülnek be a daganatba, ill. nincs jelentőségük abból a szempontból, hogy a daganat nem szorul rá ezeken keresztüli vérellátásra.

Malignus melanomák esetében munkacsoportunk azt figyelte meg (7), hogy a növekedő primer tumor indukál peritumorális neoangiogenezist, de ezek az erek nem nőnek be a tumorszövetbe, hanem ahogy a tumorszövet növekszik, mintegy inkorporálja, bekebelezi az erek egy részét a tumor körüli gazdag érhálózatból. A bekebelezett erek egy része elpusztul, degenerálódik, más részük túlél, és ezek biztosítják a vérellátást. Nem-kissejtes tüdőrák esetében a tumorok egy jelentős százaléka ilyen úton-módon bekebelezi az alveoláris kisereket, azokat nem destruálja és felhasználja növekedése során. Colorectalis carcinomák estében azok májmetasztázisaiban is lehet ilyen jelenségeket megfigyelni (21-23). Májmetasztázisok sinusoidális formáiban inkább az inkorporációs modell érvényesül, ebben az eset-

ben előfordulhat endothelproliferáció is, mert a daganatsejtek az endothelsejt és a bazális membrán között vándorolnak és leválasztják az endothelsejteket a bazális membránról, azonban tipikus daganat-indukált neoangiogenezis az ún. portális típusú metasztázisokban volt megfigyelhető. Ilyen sinusoidális metasztázisok esetében az is előfordulhat, hogy a folyamatok kezdeti szakaszaiban nem az endothelsejtek, hanem a simaizomaktin-pozitív periciták, vagy stellate-sejtek proliferálnak a tumoros göbök felszínén, és ezt kíséri a sinusoidok kapillárizációja. A májsejtek ilyenkor eltűnnek a közelből, ennek révén fuzionálnak a sinusoidok is, és nagyobb vaszkuláris „töcsák” keletkezhetnek a tumor közelében. Mindezek alapján megállapítható, hogy a májmetasztázisok esetében a vaszkularizáció igen heterogén folyamat, a tumor differenciációs fokától, a metasztázisok májon belüli lokalizációjától is függ.

A vaszkularizáció formája az érellátás vénás vagy artériás eredetét is befolyásolja, amelynek jelentősége a lokoregionális terápia tervezésében lehet. Ennek az érinkorporációs mechanizmusnak egyik fontos eleme, mint említettük, az inkorporált erek bekebelezése, amikor az erek túlélése az ANG1 citokin mennyiségétől függ, amely a TIE2 receptoron keresztül indukálja a túlélési szignált az endothelsejtekben, míg a VEGF inkább mitogén szignálként játszik szerepet. Ezek szerint az érinkorporációs modellben a döntő citokin nem a VEGF, és ennek célzása egy ilyen érellátású daganatban nem változtat alapvetően a folyamaton. Az ANG2 citokin rendelkezik proangiogenikus hatással, de csak akkor, ha mellette a VEGF citokin is rendelkezésre áll, ha ez nincs jelen, akkor a bekebelezett ér elpusztul. Ezzel összhangban azt lehetett megfigyelni kísérleti rendszerekben, hogy ha a VEGF citokint magát vagy termelését gátoljuk, az csak azokban az endothelsejtekben vezet apoptózishoz, amelyek frissen keletkeztek, vagy éppen proliferálnak, de a már differenciálódó endothelsejteket nem pusztítja el.

2. ábra.
Érinkorporáció.
A növekedő tumorszövetek (T) bekebelezi a meglévő kisereket.



Intussuszeptív mikrovaszkuláris növekedés (IMN) (1B. ábra)

Az IMN azt a vaszkularizációs mechanizmust takarja, amely esetében a hálózat kialakulása új kötőszöveti lemezek közbeiktatása révén jön létre, ami az erek lumenében keletkezik. Gyakorlatilag ezek hosszanti irányban osztják meg a létező ereket (18). Ez az érkeletkezési modell sokkal gyorsabb érszámnövekedést eredményezhet, mint a bimbózás; néhány órán belül is létrejöhet, míg más fajtákhoz több napra van szükség. Az IMN nem igényel elsődlegesen endothelsejt-proliferációt, a subendothelialis bazális membrán degradációját, ill. a környező kötőszövet invázióját. Az IMN természetesen általában arra alkalmatlan, hogy egy olyan területen, ahol eddig erek nem voltak a daganatban, új erek keletkezzenek, csak

az érdenzitás fokozására képes. Ugyanakkor hatására megnő az endotheliális felület, ez lehetőséget adhat az érbimbózás folyamatának beindulására. Bár a pontos molekuláris mechanizmus nem tisztázott, úgy néz ki, hogy fiziológiás stimulusok, mint pl. az ereken belüli nyomás- és sűrűlási viszonyok jelentősen befolyásolhatják, és fő kiváltói lehetnek e folyamatok megindulásának. A vezető citokinek nem az angiogén citokinek, hanem a PDGF, az angiopoetinek, a TGF- β , ill. az ephrinek. Fontos látni, hogy ebben a vaszkularizációs mechanizmusban nem játszik vezető szerepet az endothelsejtek proliferációja.

A glomeruloid angiogenezis (3. ábra)

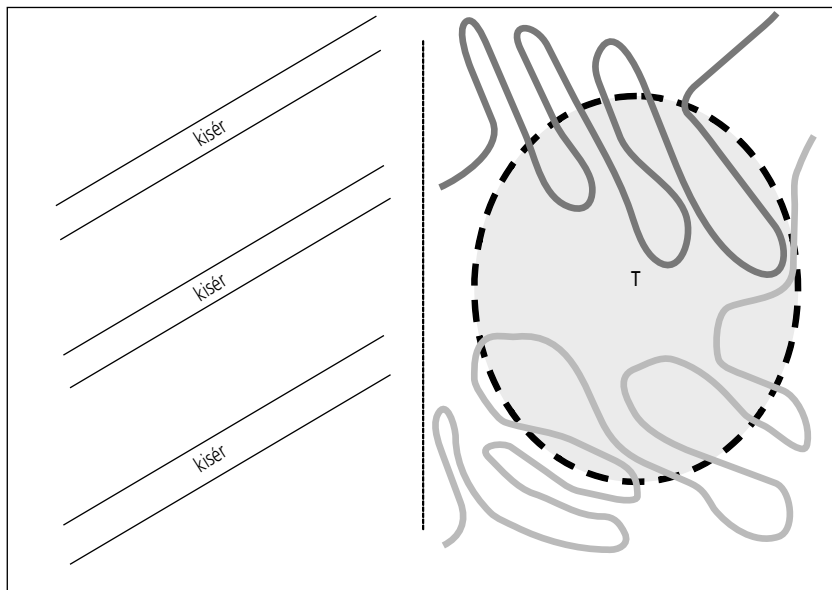
A glomeruloid testeket a magas malignitású gliómákban írták le először, majd hogyanem diagnosztikus mikroszkópos kritériumként (3, 33). Azonban később kiderült, hogy az ilyen különleges ér-aggregátumok a malignus daganatok széles körében megfigyelhetők. Morfológiailag kisereket tartalmazó, egymás mellé szorosan préselt érgomolyagokról van szó, amelyek körül különböző vastagságú bazális membránt lehet kimutatni, jellemző módon nagyon alacsony körülöttük a pericitaborítás. Érdekes módon a patológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen érleziókat mutató daganatok esetében a rossz prognózis markerének bizonyult ez az érjelenség. Munkacsoportunk saját vizsgálatai szerint agyemetasztázisok esetében a glomeruloid érgomolyag-képződés korai fázisait is meg lehetett figyelni (8). A folyamat nagyon korán kezdődik, a daganatsejt extravazációját követően azonnal, néhány tumorsejtes csoport esetében. A proliferáló és migráló daganatsejtek hatnak az endothelsejtekre, mintegy húzva, megnyújtva azokat a kapilláris-elágazódások területén. Az endothelsejt-vongálódás nagyon alacsony szintű endothelsejt-proliferációt eredményez, azonban a megnyúló endothelsejtek körül különböző vastagságban jelen van a bazális membrán, és furcsa strukturális átalakuláson megy át a meglévő kapilláris. Ennek eredményeként bimbózás nélkül új, szabálytalan kapillárisívek keletkeznek, amit gyakorlatilag a daganatsejt-csoport hoz létre, és ez még az ún. preangiogén fázisban, tehát az 1 mm-nél kisebb léziók esetében figyelhető meg.

Vaszkulogén mimikri (4. ábra)

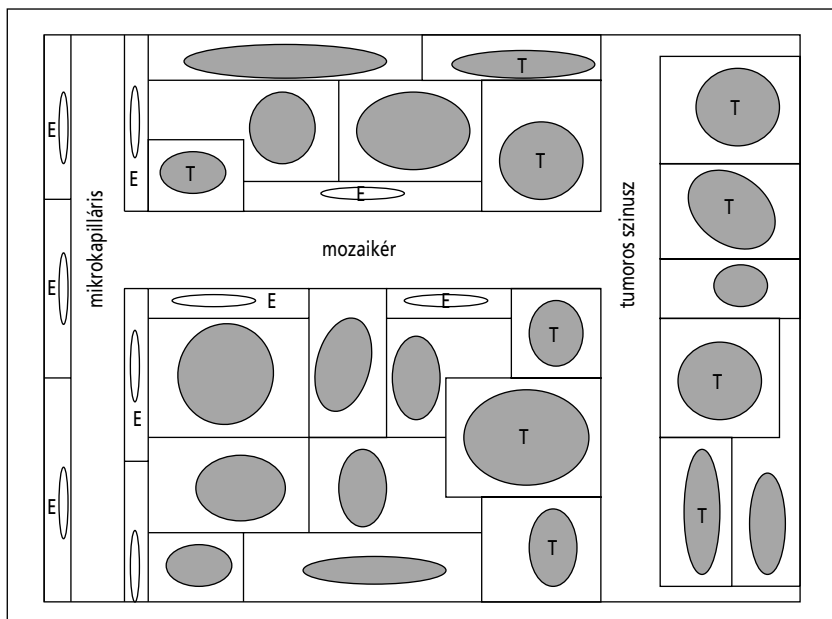
A vaszkuláris mimikri jelenségét 1999-ben írták le (12, 20, 28). Más néven azonban már évtizedek óta ismert a magyar Kellner Bélának köszönhetően, aki a tumorsinuszoidok fogalmát megalkotta több mint 50 évvel ezelőtt (35). Ez azt jelenti, hogy a daganatban daganatsejtek által határolt csatornák keletkeznek, amelyek kapcsolatban állnak a kapillárisokkal, és ezek részt vesznek a daganatszövet oxigén- és tápanyagellátásában. Molekuláris szempontból kiderült, hogy ez a morfológiai jelenség egy érdekes molekuláris sajátosságot takar: az agresszív daganatokban a daganatsejtek endothel karaktert vesznek fel, mely-

3. ábra.

Glomeruloid érkepződés. A növekedő tumorfészek (T) hatására a szöveti kiserek megnyúlnak és gomolyagokat alkotnak, amelyeket a tumorfészek bekebelez.



4. ábra. Vaszkuláris mimikri – tumoros sinusok. A tumorfészekben maguk a daganatsejtek (T) képeznek csatornákat, amelyeket csak daganatsejtek vagy mozaik-szerűen daganatsejtek és endothelsejtek (E) alkotnak (mozaikerek).



nek kialakulását endotheliális gének expressziója határozza meg. Ezek között szerepel az E-kadherin endotheliális adhéziós molekula, az ephrin-2 angioblaszt-receptor, matrix metalloproteázok, laminin γ -lánc és a c-met onkogén. Bár a folyamatot elsősorban a melanómák esetében ismertük meg, a jelenség a malignus daganatok széles körében látható. Ezek között a legkülönbözőbb hámeredetű daganatok, emlő-, prosztata-, ovárium-, tüdőrákok szerepelnek, de típusos jelenség ez sarcomák esetében is (pl. synovialis vagy rhabdomyosarcoma, Ewing-sarcoma). A vaszkuláris mimikri morfológiai megnyilvánulásának egy sajátos jellegzetessége, hogy csupasz extracelluláris matrix-tubus mutatható ki a daganatban, tehát a daganatsejtek nem közvetlenül érintkeznek a vörösvértestekkel ill. a szérum egyes alkotóelemeivel. Ez a folyadékot és vörösvértesteket vezető, általában laminintartalmú matrixhálózat sokáig fejlődést okozott a kutatóknak. Felmerült, hogy ezek inkorporált erek, amelyekben az endothelsejtek elpusztultak, és csak a subendothelialis bazális membrán maradt épen. Ennek ellentmond az, hogy e csatornák közelében periciták, simaizomsejtek nem mutathatók ki. A vaszkuláris mimikrire képes melanomasejtek génextpressziós vizsgálatai kimutatták, hogy e daganatsejtekben a szöveti faktor, vagyis thromboplastin termelése igen magas szinten van. Emellett ezen útvonal 1. és 2. inhibitora is expresszálódik, és ezek közül a TFPI2 tűnik kritikusnak abból szempontból, hogy ez képes indukálni a melanomasejtek endothel-irányú differenciálódását. A vaszkulogén mimikrit meghatározó molekuláris háttér tisztázásában Hendrix és munkacsoportja nagyon sokat tett (12, 28); legújabb adataik szerint kiemelkedő szerepet játszik a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) szignálút, emellett a daganatsejtek ún. fokális adhéziós kináz (FAK) aktivitása is fontos. E két kináz preklinikai modellben nagyon hatékony targetnek bizonyult abból a szempontból, hogy a daganatsejtek ilyen irányú képességét fel lehessen függeszteni.

Antivaszkuláris gyógyszerek

Angioszuppresszív szerek (1. táblázat)

Az angioszuppresszív gyógyszerek kifejlesztését arra alapozták, hogy a daganat által indukált neoangiogenezis endothelsejtes proliferációt feltételez, és ezt a proliferációt endothel-specifikus mitogének váltják ki (2, 5). Ahogy az az 1. táblázatból látható, a legkülönbözőbb támadáspontú angioszuppresszív gyógyszerek állnak ma már rendelkezésre, amelyeket fázisvizsgálatokban teszteltek (5, 9). Ezeknek 7 csoportja létezik, az első az endotheliális mitogének termelődését gátló szerek csoportja (pl. interferon), a második a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) inhibitorai, ennek legismertebb tagja az anti-VEGF antitest (Avastin vagy Bevacizumab). A következő csoport egyéb mitogéninhibitorok, legismertebb tagja a Thalidomid. Egy másik csoport az endotheliális mitogének receptorainak gátlói, ezek

még csak fázis I-II vizsgálatokban vannak. Egy nagyon érdekes csoportja az angioszuppresszív szereknek az endothelsejtek VEGF-receptor-kináz gátlói, ezek közül a legismertebbek a Sorafenib és a Sutent. A következő csoport az endotheliális adhéziós receptorok gátlói, melyeknek legismertebb tagja a Vitaxin, míg az utolsó csoport a matrixmetalloproteáz-inhibitorok csoportja, amelynek a legikeresebb tagja a Neovastat inhibitor volt. E szerek hatásmechanizmusából egyértelműen következik, hogy csak olyan vaszkularizációs mechanizmus esetében van esélyük daganatgátló, ill. érproliferáció-gátló hatásra, ahol az érrelátás endothelsejt-proliferációt igényel.

Vaszkulárisan célzott szerek

Az antivaszkuláris szerek másik nagy csoportja az érhalózatot megbontó anyagok; ezeket vaszkulárisan targetált szereknek nevezik (VTSZ). A VTSZ-nek három nagy csoportja van (2. táblázat);

1. táblázat.
Angioszuppresszív
szerek

	Kifejlesztő	Célpont	Klinikai vizsgálat
Mitogéntermelés-gátlók			
IFN α 2		VEGF, bFGF	Fázis III/IV
IL-12	Genetics Institute	VEGF, bFGF	Fázis II
IM862	Cytran	VEGF, bFGF	Fázis III
VEGF-inhibitorok			
Bevacizumab	Genentech	VEGF	Fázis III
VEGF-trap	Regeneron	VEGF	Fázis I
Egyéb mitogéngátlók			
Angiosztatin	Entremed	többes	Fázis I
Endosztatin	Entremed	többes	Fázis I
Thalidomid	Celgene	VEGF, bFGF	Fázis III
Suramin		VEGF, bFGF	Fázis VII
Penicillamin		VEGF, bFGF	
Mitogénreceptor-gátlók			
IMC-ICII	Imclone	VEGFR2	Fázis I
ABT-627	Abbott	endotelin-receptor	Fázis II
CM101	AstraZeneca	endothelial-CM101rec.	Fázis II
Tirozinkináz-gátlók			
SU5416	Pfizer	Flk1/kdr	Fázis II/III
SU6668	Pfizer	Kdr, EGFR, bFGFR	Fázis II/III
PTK787	Novartis	Kdr	Fázis II
Sorafenib (Bay43-9006)	Bayer	Raf, VEGFR2, PDGFR, c-kit	Fázis II/III
Sutent (SU11248)	Pfizer	VEGFR2, PDGFR, c-kit, Flt3	Fázis II/III
ZD6474	AstraZeneca	VEGFR2, EGFR	Fázis II
Integrinreceptor-gátlók			
Vitaxin	Medimmune	α v β 3 integrin	Fázis II
EMD121974	Merck AG	α v β 3 integrin	Fázis II
Medi-522	Medimmune	α v β 3 integrin	Fázis I
MMP-gátlók			
Marimastat	British Biotech	MMP-2/9	Fázis III
Bay-12-9566	Bayer	MMP-2/9	Fázis III
AG3340	Pfizer/Agouron	MMP-2/9	Fázis III
CGS27023A	Novartis	MMP-2/9	Fázis II
BMS-275291	Bristol-Myers-Squibb	MMP-2/9	Fázis II
Neovastat	Aeterna	MMP	Fázis III

Bevacizumab= anti-VEGF antitest, MMP= matrix metalloproteináz

endothel-ellenes antitestek, ligand-mimetikumok és kis molekulású érspecifikus szerek.

Az első csoport az érspecifikus receptor-ellenes szerek, mely egy elég heterogén csoport, amelyben az éradhéziós molekulák legkülönbözőbb variánsai elleni antitestek szerepelnek. Az második (30, 31) csoportot a ligand-alapú érspecifikus szerek alkotják, itt a VEGF konjugátumai szerepelnek. A harmadik csoport a kis molekulású érspecifikus szerek, a legismertebb tagja a CA4P. Jellemző módon ezek elsősorban a tubulint, tehát az endothelsejtek citoskeletonját célzó szerek. Az egész gyógyszer családra az jellemző, hogy alig volt klinikai vizsgálat ezek esetében, tehát klinikai hatékonyságukról egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok.

Hipoxia elleni szerek

Az antivaszkuláris szerek harmadik csoportja a hipoxia elleni szerek (3. táblázat). Ezek kifejlesz-

2. táblázat.
Vaszkulárisan célzott
szerek

Kifejlesztő	Célpont	Klinikai vizsgálat
Endothel-ellenes antitestek		
Anti-MHC II-TF	MHC II	
Anti-VCAM-1-TF	VCAM-1	
Anti-PSMA-TF	PSMA	
Anti-CD105-ricin A	CD105	
Anti-CD44-neocarzinostatin	CD44	
Endothel-specifikus ligand-blokkolók		
VEGF-gelsolin	VEGF	
VEGF-DT	VEGF	
ED-B-TF	ED-B-fibronektin	
Kis molekulatömegű gátlószerek		
CombrestatinA4	tubulin	Fázis II
CA4P	tubulin	
Oxi4503	Oxigene	Fázis I
AVE8062	Oxigene	
Dolestatin 10	Sanofi-Aventis	Fázis I
TZT-1027	tubulin	
ZD6126	Teikoku	Fázis II
DMXAA	AstraZeneca	
	ACS Research Center	Fázis II
	lkb, citokin-termelés	

3. táblázat. Hipoxiát célzó szerek

	Kifejlesztő	Célpont	Klinikai vizsgálat
Anti-HIF1 szerek			
YC-1	Kosan Bioscience	HIF1 α	Fázis I
17AAG		HSP90	
Wortmannin		PI3K	
Rapamycin		mTOR	
Vegyes csoport			
2-ME	Entremed	microtubulus	Fázis II
Topotecan	GlaxoSmithKline	topoizomeráz I	Fázis III/IV
Anémia-ellenes szerek			
rhErythropoietin α	Janssen-Cilag	erythroid vonal	Fázis III/IV
rhErythropoietin β	Roche	erythroid vonal	Fázis III/IV
Darbepoetin? α	Amgen	erythroid vonal	Fázis III/IV

2-ME= 2-metoxi-ösztadiol

2-ME= 2-metoxi-ösztadiol

tésének elvi alapja az volt, hogy a daganatok angiogén fenotípusának kialakulásában jelentős szerepe van a daganatban kialakuló hipoxiának (19). A hipoxia sajátos szabályozó mechanizmusa révén a VHL-HIF1 α rendszeren keresztül transzkripciós szinten indítja el a sejtek, ez esetben a daganatsejtek adaptációját a hipoxiához. Ennek eredményeként olyan gének expressziója következik be, amelyek az endothelsejtek stimulálása révén új érképződést indítanak el. Az antihipoxiás szerek tehát azt célozzák, hogy ezt az angiogén fenotípust függesszék fel a daganatszövetben, ill. megakadályozzák az általa kiváltott gének aktiválódását (4). Három nagy csoportjuk van, az egyik a HIF1 elleni szerek, amelyek között általában indirekt inhibitorok szerepelnek. Van egy anémia-terápiás csoport, amely a szisztémás anémia korrigálása révén a szisztémás hipoxiát csökkenti a daganatos szervezetben, ezek gyakorlatilag az eritropoietin és származékai. A harmadik csoport különböző támadáspontú, indirekten ható szereket tartalmaz, mint a metoxi-ösztadiol, vagy a Topotecan. E szerek egy része klinikai fázisvizsgálatban van, egy részüket azonban még klinikailag nem tesztelték.

Az antivaszkuláris daganatterápia racionális tervezése

Az eddigiekből is látható, hogy a daganatok érelátása sok mechanizmus révén biztosított. Nyilvánvaló, hogy hatékony antivaszkuláris terápiát két úton lehet tervezni: az egyik az érellátás mechanizmusára alapozódik (mechanizmus-alapú), a másik az angiogén fenotípust létrehozó molekuláris mechanizmusokat figyelembe vevő ún. molekuláris útvonalat célzó antivaszkuláris terápia lehetősége.

Mechanizmus-alapú antivaszkuláris terápia

A mechanizmus-alapú antivaszkuláris terápia tervezését nem csak az ereződés mechanizmusa befolyásolja sajnálatos módon, hanem legalább ilyen jelentősége van annak, hogy a daganatos progresszió melyik fázisában kerül sor alkalmazására. Két szempontot is figyelembe kell venni, a tumoros betegség stádiumát (egyedi sejtes disszemináció, mikroszkópos tumorméret még az ereződés előtti fázisban, mikroszkópos tumorméret az ereződés megindulása utáni fázisban és makroszkópos tumorméret) (4. táblázat), ill. a hatféle lehetséges ereződési módot. A lehetséges stratégiákat e sémában a 4. táblázat mutatja.

A bimbózás útján létrejövő daganat-indukált neoangiogenezis megakadályozását antiangiogén vagy angiosuppresszív anyagokkal lehet elérni, és ezek alkalmazása tulajdonképpen független lehet a tumoros progresszió stádiumától, hiszen hatástechanizmusuk bármely fázisban képes megakadályozni az endothelsejtek aktiválódását ill. proliferációját (10, 27). Az ún. metronomikus kemoterápia (11, 17), amely újabban került a közutadatba, miután, bár nem specifikusan, de szintén azzal a képességgel rendelkezik, hogy az endo-

thelsejtek proliferációját bármely stádiumban megakadályozza, ezen érellátási forma stádiumfüggetlen szelektív felfüggesztésének eszköze lehet. Az antihipoxiás szerek alkalmazása minimálisan megköveteli a mikroszkopikus tumorméretet, és nagy valószínűséggel a preangiogenikus fázisban lenne célszerű alkalmazni, még mielőtt az érképződés megindulna, hiszen ennek leggyakoribb kiváltó oka éppen a tumorszövet hipoxiája.

Miután a kialakuló erek a makroszkópos tumorokban már tovább nem proliferálnak, az ebben a stádiumban lévő tumorszövetben az erek elpusztítása az antiangiogenikus vagy angioszuppresszív anyagokkal már nem lehetséges, csak az újabban kialakulása függeszthető fel, a már létrejött ereket érspecifikus, vaszkulárisan targetált szerekkel lehetséges csak elpusztítani.

A posztnatális vaszkulogenezis esetében, amikor keringő, csontvelői eredetű endotheliális progenitor sejtek felelősek az angiogenezisért, az angiogenikus fázistól van értelme a keringő endotheliális sejtek elleni gyógyszeres beavatkozásnak. Ezt meg lehet tenni érspecifikus, tehát vaszkulárisan targetált szerekkel, hiszen e sejtek endotheliális markereket hordoznak, ill. angioszuppresszív szerekkel, amelyek az éretlen, proliferációra képes blasztok erekké történő differenciálódását képesek felfüggeszteni. Irodalmi adatok szerint a metronomikus terápia, alacsony dózissal, sűrűn alkalmazott kemoterápiás kezelés is képes a keringő endothelsejteket eliminálni (11, 17).

Az intusszuszeptív angiogenezis a meglévő erek megosztlása révén hoz létre újabbakat, tehát feltételezi, hogy a daganatban vannak már erek, ezért a mikroszkopikus, ill. makroszkopikus tumorméret elérésétől van értelme a beavatkozásnak. Elsősorban vaszkulárisan célzott szerek jönnek szóba, miután itt endothelsejt-proliferáció nem történik. A metronomikus kemoterápia is szóba jöhet, hiszen az endothelsejtek citoskeletális aktivitása a metronomikusan alkalmazott szerek nagy részével célzottan gátolható, ill. felfüggeszthető.

Az érinckorporációs modell esetében is elsősorban a mikroszkopikus, de már angiogén fázisban lévő daganatmérettől van értelme antivaszkuláris terápiának. Érproliferációról ez esetben általában nincsen szó, tehát angioszuppresszív szereket érdemes alkalmazni, csakis és kizárólag az ereket célzó érspecifikus terápiák segíthetnek. Ugyanez a helyzet a glomeruloid angiogenezissel kapcsolatban is hasonló elvek alapján.

A vaszkuláris mimikrirel ereződő daganatok esetén ezt a folyamatot a mikroszkopikus, ill. makroszkopikus tumorméret fázisaiban érdemes gátolni, ekkor alakulnak csak ki ilyen csatornák. Miután a daganatsejtek endothel-karaktert viselnek, az ércélzó kezelések működhetnek, de az angioszuppresszív szereknek itt semmiféle raciónális szerepe nem valószínűsíthető, és miután a daganatsejtek osztódás útján nyújtják meg ezeket a csatornákat (proliferálnak), a metronomikus kemoterápiának esetleg „mellékhatásként” lehet olyan kedvező hatása, hogy a keletkező daganatsejtekkel határolt ércsatornák kifejlődését is megakadályozza.

Molekulárisan célzott antivaszkuláris terápiák

A molekulárisan targetált antivaszkuláris terápia elve korszerű gondolkodást feltételez, amiben figyelembe vesszük az angiogén fenotípust kialakító molekuláris mechanizmusokat, ill. az ebben fontos szerepet játszó génhibákat (5. táblázat). Itt utalunk azon irodalmi megfigyelésekre, amelyek szerint bizonyos daganatokban előforduló génhibák, mint pl. a VHL gén szomatikus inaktivációja a veserákokban, a HIF1 transzkripciós faktor konstitutív aktiváltságát eredményezi (27). Ilyen esetben teoretikusan a VHL gén korrigálása ill. az általa folyamatosan aktivált HIF specifikus targetálása szükséges. Ez esetben különben a HIF függetlenül működik attól, hogy a szervezetben, ill. tumorszövetben normoxia vagy hipoxia áll-e fenn. Amennyiben a VHL gén normális és fiziológias HIF-szabályozás áll fenn, a hipoxia-terápiá-

4. táblázat.
Az antivaszkuláris terápia alkalmazásának stratégiája az ereződés típusa és a stádium függvényében

A daganatos progresszió stádiuma				
Ereződés típusa	Egyedi daganatsejt a gazdaszövetben	Mikroszkópos daganat (pre-angiogenikus fázis)	Mikroszkópos daganat (angiogenikus fázis)	Makroszkópos daganat
Bimbózás (neoangiogenezis)	angioszuppresszív terápia, metronomikus kemoterápia	angioszuppresszív terápia, metronomikus kemoterápia, (antihipoxiás terápia)	angioszuppresszív terápia, metronomikus kemoterápia, (antihipoxiás terápia)	angioszuppresszív terápia, vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia, (antihipoxiás terápia)
Posztnatális vaszkulogenezis			angioszuppresszív terápia, vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia	angioszuppresszív terápia, vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia
Érinckorporáció			vaszkulárisan célzott terápia	vaszkulárisan célzott terápia
Intusszuszeptív érnövekedés			vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia	vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia
Glomeruloid angiogenezis			vaszkulárisan célzott terápia	vaszkulárisan célzott terápia
Vaszkulogén mimikri			vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia	vaszkulárisan célzott terápia, metronomikus kemoterápia

nak hipoxiás körülmények között van csak értelme, ami transzfúzió, eritropoetin, esetleg oxigén-terápia révén megoldható. A rosszindulatú daganatokban a VHL szuppresszor gén károsodásánál sokkal gyakrabban fordul elő a p53 szuppresszor gén mutációja. Kiderült, hogy a p53 funkciójának elvesztése a HIF fokozódó és konstitutív aktiválódásához vezethet, tehát ilyen esetekben molekulárisan célzottan a p53 funkció kiesésének korrigálása egyben az angiogén fenotípus korrekcióját is jelentheti genetikai eszközökkel. A daganatok esetében természetesen a normális p53 esetében normoxiás körülmények között az antivaszkuláris terápiának van létjogosultsága, hipoxiás körülmények között mind a HIF1-ellenes, mind az ún. szisztémás antihipoxiás terápia létjogosultsága egyértelmű.

Daganatokban a növekedési faktorok jelátviteli pályáinak konstitutív aktiváltsága gyakori, ami nagyon sok daganat esetében kimutatható, gondoljunk csak a HER-2, vagy az EGFR amplifikációjára emlőrák, ill. vastagbél-, fej-nyaki-, prosztatá-, vagy tüdőrák esetében. Kiderült, hogy az EGFR konstitutív aktiváltsága akár amplifikáció akár mutáció révén, ill. a HER-2-amplifikáció azokat a jelátviteli pályákat is aktivizálja, amelyek a HIF1 transzkripció faktor működését fokozzák, és abban az esetben, ha ezeket molekulárisan célzott terápiákkal blokkolták, megfigyelhető volt az angiogén fenotípus felfüggesztése, gátlása. Ezek szerint olyan daganatok esetében, ahol valamilyen növekedésifaktor-út vonal kizárólagos „uralomra” tesz szert, a növekedési faktor receptorát célzó terápiának antivaszkuláris hatásai is vannak. Ilyen esetekben a mutált, vagy fokozottan működő receptor-út vonalban a növekedési-faktor-receptor elleni terápiák normoxiás körülmények között is csökkentik az ereződés lehetősé-

ségét, ami még nyilvánvalóan fokozódhat hipoxiás körülmények között. Ugyanakkor, ha a növekedésifaktor-út vonal károsodása nem mutatható ki, akkor csak az antivaszkuláris terápia egyéb módszerei vezetnek eredményre normoxiában, míg hipoxiában szisztémás gátlószerek, vagy specifikus HIF-gátló szerek maradnak a célzott terápia eszközeként (5. táblázat).

Az antivaszkuláris terápiák lehetséges kombinációs stratégiája kemo-, ill. sugárterápiával (6. táblázat)

Miután az antivaszkuláris terápiák egyenlőre döntően kombinált kezelések kiegészítéseként kerülnek alkalmazásra és egyre ritkábban monoterápiaként, igen nagy jelentősége van annak, hogy milyen módon, milyen stratégiával használjuk ezeket, hiszen könnyen előfordulhat, hogy a különböző modalitások egymás hatását nemhogy nem befolyásolják, hanem még esetleg gátolják is, holott a cél az lenne, hogy fokozzák egymás hatását.

Angioszuppresszív terápia és kemo-irradiációs terápia kombinációja

Az első kérdés az angioszuppresszív terápiák kemo- és sugárterápiával történő kombinációja (10). Miután az angioszuppresszív terápiák alkalmazása révén csökken a daganatban a daganatot ellátó erek száma, célszerűnek tűnik úgy alkalmazni ezeket, hogy a párhuzamosan alkalmazott konvencionális terápia hatékonyságát ne csökkentsék, miután a daganatot ellátó erek szállítják a kemoterápiás szereket is. Másrészt figyelembe kell venni azt is, hogy elméletileg, ha hatékony az angioszuppresszív terápia, akkor ez tovább fokozódó hipoxiához vezet a daganatszövetben, és számos esetben igazolódott, hogy mind a kemo-, mind a radioterápia hatékonyságát a daganatszöveti hipoxia negatívan befolyásolja (29). Annak ellenére, hogy ilyen kísérletes eredmények születtek, a valóságban angioszuppresszív szerek citosztatikummal történő kombinációja általában pozitív hatással járt a kemoterápiás protokollok hatékonyságára. Ennek legjobb példája a Bevacizumab alkalmazása a colorectalis-, emlő-, pancreas-, prosztatá-, és nem-kissejtes tüdőrákok esetében, ill. pl. a Thalidomid alkalmazása kemoterápiás szerekkel való kombinációban (6, 14, 32). Elméleti megfontolások alapján nem látszik célszerűnek az angioszuppresszív szerek alkalmazása a kemoterápia előtt, de az együttes adagolás megfelelően hatékony lehet.

Újabb vizsgálatok próbáltak magyarázatot adni arra, hogy miért nem az elméletileg várt hatások valósulnak meg, és azt találták, hogy az angioszuppresszív szerek a daganatos erek struktúráját is megváltoztatják, amellyel, hogy az új erek képződését felfüggesztik, a meglévőket mintegy kidifferenciáltatják, normalizálják, és az ilyen ún. normalizált daganatos vaszkulátúra működése elősegíti a kemoterápiát. Sokkal problémásabb az angioszuppresszív szerek kombinálása a sugárterápiával (15). A sugárterápia hatékonysága egyér-

5. táblázat.
Molekulárisan célzott
antivaszkuláris terápia

Szabályozási zavar		HIF1 α -expresszió	
		normális	fokozott
VHL	normális mutált	antivaszkuláris terápia anti-HIF1 α	anti-HIF1 α anti-HIF1 α
p53	normális mutált	antivaszkuláris terápia anti-p53	anti-HIF1 α anti-p53, anti-HIF1 α
GFR jelátvitel	normális fokozott	antivaszkuláris terápia anti-GFR	anti-HIF1 α anti-GFR, anti-HIF1 α

GFR=növekedésifaktor-receptor

6. táblázat. Az antivaszkuláris terápia racionális kombinációja klasszikus daganatellenes terápiákkal

Klasszikus terápia		
	Kemoterápia	Sugárterápia
Angioszuppresszív terápia	együttes	„window of opportunity”
Vaszkulárisan célzott terápia	utókezelés	utókezelés
Antihipoxiás terápia	előkezelés (együttes alkalmazás)	előkezelés (együttes alkalmazás)

telműen hipoxia-dependens (6, 14, 29). Talán ezért is nem véletlen az, hogy preklinikai adatok is kis számban állnak rendelkezésre az ilyen kombinációkról, és sikeres klinikai fázisvizsgálatokról jelenleg nem tudunk. A preklinikai adatok is meglehetősen ellenmondóak, a legújabb megfigyelések szerint az angioszuppresszív kezelést a sugárterápia bizonyos jól definiált korai stádiumában lehet csak sikeresen alkalmazni. A korábban vagy később alkalmazott kombinációk esetében nemhogy nem javította, hanem még rontotta is a sugárterápia hatékonyságát. Nyilvánvaló, hogy további kísérletes vizsgálatok szükségesek e kombinációs típusok esetében.

Vaszkulárisan célzott terápia lehetséges kombinációja kemo- és sugárterápiával

Az ereket célzó szerek daganatellenes kezeléseivel történő kombinációjára kialakítandó stratégiánál figyelembe kell venni, hogy ezek a szerek a már meglévő ereket roncsolják. Ennek révén gyakorlatilag megakadályozzák, hogy a daganatba ezután kemoterápiás szer el tudjon jutni, ill. olyan mérvű hipoxiát és nekrozist hoznak létre, amit radioterápiával tovább fokozni nem lehet, és a tovább növekvő hipoxia rontja a sugárterápia hatását. Mindezek figyelembe vételével elméleti megfontolásokból azt lehet fölvetni, hogy az ilyen típusú szerek adagolását a kemoterápia ill. sugárterápia alkalmazása után kell megkísérlni, az ún. reziduális tumorszövet végérvényes elpusztítása céljából.

Antihipoxiás terápia kombinációinak lehetséges módozatai

Az antihipoxiás szerek felfüggesztik a szisztémás és a tumorszöveti hipoxiát (amennyiben az jelen volt), ilyen hatásuk révén elősegítik a kemoterápia és a sugárterápia hatékonyságát. Amennyiben a hipoxia a daganatszövetben, ill. a szervezetben már eleve fennáll, nyilvánvaló, hogy korrekciója segíteni tud elsősorban a sugárterápia hatékonyságának megemelésében, ill. a kemoterápia hatékonyságának fokozásában, amennyiben az alkalmazott kemoterápiás szer hipoxia-függő hatásmechanizmussal rendelkezik. Természetesen ekkor megelőző hipoxia-korrekciós kezelés lenne ésszerű. Ugyanakkor sokszor az elhúzódó kezelések során a hipoxia visszatérhet, és rontja a kombinált kezelések hatékonyságát, tehát valószínűleg nem csak a kezelés előtt, hanem az egész kezelés alatt célszerű volna antihipoxiás szerrel biztosítani a terápia sikerességét. A kérdés nem lezárt, preklinikai adatok egyértelműen az antihipoxiás terápia ilyen típusú alkalmazása mellett szólnak, a klinikai vizsgálatok meglehetősen elmentmondóak, elsősorban ami az eritropoetin-adagolást illeti (16, 26). Bizonyos daganatfélések esetében, mint pl. a fej-nyaki daganatok, ahol elsősorban sugárterápiás, de kemo-irradiációs kombinációs kezelésekkal együtt is alkalmazták az eritropoetint, a megfelelő mértékig korrigált hemoglobinszint javította a terápia hatékonysá-

gát is (16, 36). Emlőrák esetében az eritropoetin együttes adagolása nem járt a terápia hatékonyságának fokozódásával, míg nem-kissejtes tüdőrákok esetében sikeres volt. Az antihipoxiás terápia különböző hatékonysága különböző típusú daganatok kezelése során azért is természetes jelenség, mert e daganatok különböző vaszkularizációs és különböző molekuláris hipoxia-szabályozó mechanizmussal rendelkeznek. A hipoxia elleni terápiát értelemszerűen csak normális hipoxia-szabályozással rendelkező daganatok esetében érdemes alkalmazni. Azokban az esetekben, amikor konstitutívan aktiválódik ez a rendszer, a hipoxia-terápia értelemszerűen nem fogja befolyásolni sem a daganaton belüli hipoxiát, sem a kemo-irradiációs terápia hatékonyságát, és adott esetben, miután ilyen esetekben nem megfelelő a hipoxia-korrekció, az esetleges túldozálás egyéb mellékhatásokat is eredményezhet.

Az antivaszkuláris terápia prediktív patológiája

A fentiekből nyilvánvalóvá válhatott, hogy ezen új típusú daganatellenes terápiás modalitások racionális és hatékony alkalmazásának feltétele az, hogy ismerjük, az adott daganatfélése, lehetőleg az adott szöveti környezetben – primer tumor, metasztázis – milyen érellátási mechanizmussal biztosítja a saját oxigén- és tápanyagellátását. Ezen információ hiányában meglehetősen véletlenszerű lehet az alkalmazott antivaszkuláris terápia hatékonysága. Ugyanakkor a korszerű molekuláris patológiai módszerek alkalmazása abban is segíthet, hogy a daganatok ún. angiogén fenotípusának kialakulása mögött meghúzódó specifikus génszabályozási zavarokat is feltárjuk. Az érellátási mechanizmus, ill. az angiogén fenotípust meghatározó tényezők ismeretében van esély arra, hogy a meglehetősen sokféle antivaszkuláris terápiás eszközt racionálisan kombináljuk a meglévő daganatellenes terápiákkal. A primer daganatban az erezettség sajátosságait megfelelő módszerrel lehet kimutatni. Az irodalmi adatok, ill. a kutatások egyértelműen azonosították azokat a daganatokat, ahol az ún. daganatos neoangiogenezis a fő formája a daganatok vérellátásának. Meglehetősen keveset tudunk a posztnatális vaszkulogenezis klinikai jelentőségéről, de annak meghatározása, hogy egy adott daganat esetében játszik-e bármilyen szerepet is, a mai ismeretek szerint lehetséges, tehát a keringő endoteliális progenitorsejtek kimutatása áramlási citométerrel, ill. molekuláris módszerekkel megvalósítható. Az érinkorporációs ill. glomeruloid angiogenezist mutató daganatok köre is egyre bővül, és egyre többről ismerjük meg, hogy ilyen mechanizmusokkal operálnak, míg a vaszkulogenikus mikri jelensége a patológusok számára is jól ismert, és ismert azon daganatok köre, ahol kitüntetett szerepet játszik, gondolunk itt elsősorban a melanomákra ill. a lágyszöveti sarcomákra. A leggyakrabban alkalmazott antiangiogén, angioszuppresszív gyógyszerek közül a klinikailag sikeresnek bizonyult anti-VEGF terápia jelenleg még nem rendelkezik olyan diagnosztikus eszközzel, amely

alapján az erre legalkalmasabb betegeket, daganatféléseket kiválaszthatnánk. Klinikai és patológiai vizsgálatok alapján a daganatban lévő ill. a keringésből kimutatható VEGF-szint nem mutat egyértelmű összefüggést azzal, hogy az anti-VEGF terápia milyen hatékonyságú lesz. Nyilván ennek hátterében a korábban említett tényezők is állnak, hogy önmagában az angiogén fenotípus nem feltétlenül azonosítja az antivaszkuláris terápia célpontot, hiszen különböző vaszkularizációs mechanizmusok, különböző molekuláris genetikai hibák állhatnak a megemelkedett VEGF-szint mögött. Újabb kísérleti és klinikai adatok utalnak arra is, hogy a szérumban lévő VEGF szintje azért sem lehet érzékeny indikátora az ilyen terápiára való alkalmasságnak, mert a keringésben lévő VEGF nagy része magukban a trombocitákban található. E vizsgálatok nyilvánvalóan érdekes új aspektusait nyitják meg az anti-VEGF terápia hatékonysága prognosztizálásának. A VEGF receptorának tumor-szövetben történő kimutatása egyelőre nem tűnik az antivaszkuláris terápia alkalmazása szempontjából megfelelően hatékony prediktív markernek, hiszen a proliferáló endothelsejtek mindig expresszálják ezt a receptort. Azzal, hogy meghatározzuk az érellátás típusát, gyakorlatilag meghatározzuk, hogy ilyen szerek alkalmazásának van-e jelentősége. A patológia abban tud esetleg segíteni, hogy a korábban endothelspecifikusnak gondolt VEGF-receptor tumorsejtek által történő kifejeződését is igazolni tudja. Ilyen esetekben értelemszerűen egy ún. autokrin kör alakulhat ki a daganatban, amikor a daganatban termelt ún. angiogén citokin a daganatsejt saját proliferációját stimulálhatja. Ilyen esetekben a tirozinkináz-gátló VEGF-receptor-specifikus szerek alkalmazása (pl. Sutent, Sorafenib) direkt antitumorális hatásokkal járhat, aminek nem sok köze van a szerek antivaszkuláris hatásához.

Összefoglalás

Ahhoz, hogy a különböző antivaszkuláris terápiákat racionálisan alkalmazni lehessen, nemcsak a tumor stádiumát kell ismerni, amit klinikailag az esetek döntő részében korrektül meghatároznak, hanem ismernünk kellene az adott daganatszövet érellátási típusát, amelyhez egy más típusú patológiai diagnosztikára van szükség, mint amit manapság alkalmazunk. A képet tovább bonyolítja az a tény, hogy a primer tumorokban és az áttéti szövetben nem feltétlenül ugyanazzal a mechanizmussal történik a tumorszövet ereződése, hiszen ez nemcsak a daganatszövettől, hanem az adott gazdaszövettől is függ (gondoljunk csak egy emlőrák tüdőáttétjére). Az emlőben ill. a tüdőben lévő érdenzítés alapvetően eltérő, és a tüdő esetében nem feltétlenül szükséges a (metasztatikus) daganatszövetnek újabb erek kialakítása, hiszen a meglévő inkorporálása is elegendő lehet a tápanyag- és oxigénellátásra. A sikeres antivaszkuláris terápia alkalmazásához ki kell aknázni a daganat genetikai sajátosságait, amire jó példa a veserák kezelésének új eszközei, mint az anti-VEGF antitest vagy a VEGFR2-t gátló szerek.

Irodalom

- Asahara T, Kawamoto A. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:C572-579, 2004
- Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 14:53-65, 1977
- Brat DJ, Van Meir EG. Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: a new world of angiogenesis research. *Am J Pathol* 158:789-796, 2001
- Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 4:437-447, 2004
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932-936, 2005
- Díaz-Rubio E, Schmoll H-J. Critical role of anti-angiogenesis and VEGF inhibition in colorectal cancer. *Oncology* 69(Suppl. 3): 1-56, 2005
- Döme B, Paku S, Somlai B, Tímár J. Vascularization of cutaneous melanoma involves vessel co-option and has clinical significance. *J Pathol* 197:355-362, 2002
- Döme B, Tímár J, Paku S. A novel concept of glomeruloid body formation in experimental cerebral metastases. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:655-661, 2003
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669-676, 2003
- Gasparini G, Longo R, Fanelli M, Teicher BA. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies: results, challenges, and open questions. *J Clin Oncol* 23:1295-1311, 2005
- Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol* 2:733-740, 2001
- Hendrix MJC, Seftor EA, Hess AR, Seftor REB. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: Lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 3:411-421, 2003
- Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284:1994-1998, 1999
- Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 3:24-40, 2006
- Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 307:58-62, 2005
- Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck* 27:622-638, 2005
- Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4:423-436, 2004
- Kurz H, Burri PH, Djonov VG. Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. *News Physiol Sci* 18:65-70, 2003
- Le QT, Denko NC, Giaccia AJ. Hypoxic gene expression and metastasis. *Cancer Met Rev* 23:293-310, 2004
- Maniotis AJ, Folberg R, Hess AR, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: Vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 155:739-752, 1999
- Paku S, Bodoky G, Kupcsulik P, Tímár J. Blood supply of metastatic hepatic tumors: suggestions for improved delivery of chemotherapeutic agents. *J Natl Cancer Inst* 90:936-937, 1998
- Paku S, Kopper L, Nagy P. Development of the vasculature in "pushing-type" liver metastases of an experimental colorectal cancer. *Int J Cancer* 115:893-902, 2005
- Paku S, Lapis K. Morphological aspects of angiogenesis in experimental liver metastases. *Am J Pathol* 143:926-936, 1993
- Paku S, Pawletz N. First steps of tumor-related angiogenesis. *Lab Invest* 65:334-346, 1991
- Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, et al. Non-small-cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. *Am J Pathol* 151:1417-1423, 1997
- Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, et al. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1087-1095, 2005

27. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23:1028-1043, 2005
28. Seftor EA, Meltzer PS, Schatteman GC, et al. Expression of multiple molecular phenotypes by aggressive melanoma tumor cells: Role of vasculogenic mimicry. *Crit Rev Oncol Hematol* 44:17-27, 2002
29. Semenza GL. Intratumoral hypoxia, radiation resistance, and HIF-1. *Cancer Cell* 5:405-406, 2004
30. Siemann DW, Bibby MC, Dark GG, et al. Differentiation and definition of vascular-targeted therapies. *Clin Cancer Res* 11:416-420, 2005
31. Siemann DW, Chaplin DJ, Horsman MR. Vascular-targeting therapies for treatment of malignant disease. *Cancer* 100:2491-2499, 2004
32. Sleijfer S, Kruit WH, Stoter G. Thalidomide in solid tumours: the resurrection of an old drug. *Eur J Cancer* 40:2377-2382, 2004
33. Straume O, Chappuis PO, Salvesen HB, et al. Prognostic importance of glomeruloid microvascular proliferation indicates an aggressive angiogenic phenotype in human cancers. *Cancer Res* 62:6808-6811, 2002
34. Thompson WD, Shiach KJ, Fraser RA, et al. Tumours acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *J Pathol* 151:323-332, 1987
35. Timár J, Tóth J. Tumor-sinusok avagy vaszkuláris csatornák malignus daganatokban. Kellner Béla (1904-1975) szellemi öröksége. *Magyar Onkológia* 44:105-107, 2000
36. Tóvári J, Gilly R, Rásó E, et al. Recombinant human erythropoietin alpha targets intratumoral blood vessels, improving chemotherapy in human xenograft models. *Cancer Res* 65:7186-7193, 2005
37. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 107:1322-1228, 2003