

# A DAGANATOS ÉRHÁLÓZAT MINT TERÁPIÁS CÉLPONT NEM KISSEJTES TÜDŐRÁKBAN

Döme Balázs<sup>1,3</sup>, Magyar Melinda<sup>2,3</sup>

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet,  
<sup>1</sup>IV. Tüdőgyógyászati Osztály, <sup>2</sup>XI. Tüdőgyógyászati Osztály,  
<sup>3</sup>Tumorbiológiai Osztály, Budapest

*Bár a sebészi reszekció, a platina-alapú kemoterápiás kombinációk és a sugárterápia javítottak a túlélési eredményeken, a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) túlélésének növekedési görbéje plató fázisához érkezett. Az új terápiás lehetőségek közé tartoznak a molekuláris célzott terápiák, ezeken belül a tumorok érhálózatára ható szerek. Jelenleg a bevacizumab – mely egy a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) elleni rekombináns, monoklonális antitest – a klinikai fejlesztések legelőrehaladottabb stádiumban lévő gyógyszere. Ugyanakkor más célzott érelles szerek is – beleértve a VDA-kat (vascular disrupting agents) és különféle kis molekulájú tirozinkináz-inhibitorokat – reménykeltők voltak a preklinikai és klinikai vizsgálatokban. Jelen közleményünkben áttekintjük az NSCLC-ben önmagukban vagy kemoterápiával kombináltan alkalmazható antivaszkuláris terápiás stratégiákat. Magyar Onkológia 52: 247–259, 2008*

**Kulcsszavak:** angiogenezis, tüdőrák

*Despite developments in conventional (chemo)radiotherapy and surgery, survival of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients remains poor. Treatments with targeted molecular drugs offer novel therapeutic strategies. Bevacizumab, a recombinant anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, is the anti-angiogenic drug at the most advanced stage of development in the therapy of NSCLC. However, a number of questions and future challenges relating to the use of bevacizumab in NSCLC remain. Furthermore, novel agents targeting the pre-existing NSCLC vasculature (i.e. vascular disrupting agents, VDAs) or multiple tyrosine kinase inhibitors have emerged as unique drug classes delivering promising results in several pre-clinical and clinical studies. Herein, we review the most recent data using these novel targeted agents either alone or in combination with chemotherapy in NSCLC. Döme B, Magyar M. Tumor vasculature as a therapeutic target in non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology 52: 247–259, 2008*

**Keywords:** angiogenesis, lung cancer

Közlésre érkezett:  
2008. július 10.

Elfogadva:  
2008. augusztus 25.

Levelezési cím:  
Dr. Döme Balázs  
Országos Korányi TBC  
és Pulmonológiai Intézet  
1529 Budapest  
Pihenő u. 1.  
Telefon: (36-1) 391-3200  
Fax: (36-1) 391-3223  
E-mail:  
domeb@yahoo.com

Dr. Döme Balázs  
az MTA  
Bolyai ösztöndíjasa.

## BEVEZETÉS

A tüdőrák világszerte jelentős egészségügyi problémát jelent, az összes daganatos megbetegedés 12,4%-áért illetve a daganat okozta halálozások 17,6%-áért felelős (78). Terápiás szempontból 2 fő csoportja van: a kissejtes (SCLC) és a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC). Ez utóbbi magába foglalja a planocellularis, az adeno-, a nagysejtes és a bronchioloalveolaris carcinomát. A tüdőrákos betegek körülbelül 85%-a az NSCLC típusba tartozik (32). Sajnos ezek nagy hányada lokálisan előrehaladott ill. áttétes formában kerül diagnosztizálásra, mely stádiumokban hatékony terápiával jelenleg nem rendelkezünk.

A jelenlegi standard kezelés a jó performance-státuszú NSCLC-s betegek számára a platina-bázisú kemoterápia a harmadik generációs szerek (gemcitabin, vinorelbin, taxán) valamelyikével kombinálva (83). E kettős kombinációk használata mellett javultak a betegek tünetei és

életminőségük. A várható medián túlélés 8–10 hónapra, az 1 éves túlélés aránya 30–40%-ra nőtt (92). Több vizsgálat is irányult a kemoterápiás szerek különböző dózisban, módon ill. kombinációban való alkalmazására, de úgy tűnik, a citotoxikus kezeléssel a terápiás hatékonyság tovább már nem javítható (12). Az utóbbi években ezért a figyelem a célzott terápiák felé fordult és különösen az antivaszkuláris szerek kerültek az érdeklődés középpontjába (98, 108). Utóbbiak igen ígéretesnek tűntek preklinikai modellekben és klinikai vizsgálatokban, így ezek állnak alábbi összefoglalónk fókuszában is.

## A NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK VASZKULARIZÁCIÓJA

A daganatok növekedéséhez és áttétképzéséhez megfelelő vérellátás szükséges. A többi szolid tumorhoz hasonlóan az NSCLC is számtalan angiogén faktort

termel, ezek hatására egy komplex folyamatsor játszódik le, melynek eredményeként új erek képződnek. Ezen angiogén molekulák közt kulcsfontosságú a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF), mely az endotheliális bimbózásért felelős (ez definíció szerint az endothelsejtek in situ proliferációját jelenti) (13, 21, 35). Bár a hypoxia-indukálta faktor (HIF) – von Hippel-Lindau (VHL) fehérje rendszernek van a legfontosabb szerepe a VEGF-expresszió szabályozásában, egy sor különböző onkogén szintén fokozhatja a VEGF termelődését, ideértve az aktivált epidermális növekedési faktor receptort (EGFR), a RAS-t és az erbB-2/Her2-t. A VEGF mellett az alábbi molekulák szintén befolyásolják az endothelbimbózást NSCLC-ben: thrombocyta-függő növekedési faktor (PDGF) (111), bázikus fibroblaszt növekedési faktor (bFGF) (53), mátrix-metalloproteázok (MMPs) (99), EGF (20), placenta-eredetű növekedési faktor (PIGF) (122), interleukin-8 (IL-8) (10), hepatocyta-eredetű növekedési faktor (HGF) (76), angiopoietin (107). E molekulák közti interakciók kaszkádszerűen újabb angiogén folyamatokat indítanak el: további növekedési faktorok termelődnek, a különböző endothelsejt (EC) eredetű adhéziós molekulák révén pedig új sejt-sejt és sejt-mátrix közti interakciók lépnek fel. Ez utóbbi sejtfelszíni adhéziós molekulák közé tartoznak az integrinek, a cadherine, a sejtmembrán-proteoglikánok és a szelektinek. Az endothelbimbózásban szerepet játszó kulcsfontosságú adhéziós molekulák az integrinek családjából kerülnek ki. A migráló endothelsejteken az alábbi integrinet mutatták ki:  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_3\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_5$  és  $\alpha_v\beta_3$ . Közülük talán a legfontosabb az MMP-2-höz való kötődéshez szükséges  $\alpha_v\beta_3$ , mely az EC-k migrációját mediálja a fibrin tartalmú tumorstromában (95). Az új kapillárisok növekedésének későbbi fázisában a PDGF-BB pericytákat és simaizomsejteket „vonz” magához, míg a TGF- $\beta_1$  és az angiopoietin-1/Tie-2 stabilizálja a kötést a pericyták és az EC-k között (15).

Bár a tüdőrákokban megfigyelhető endothelbimbózás ideális célpontja az érellel terápia, ma már tudjuk, hogy a tumorok kapillárisainak fejlődése nem csak e folyamat révén valósulhat meg. A szolid tumorok biztosíthatják vérellátásukat intusszusceptív angiogenezissel, a gazdaszövet kisereinek inkorporációjával, posztnatális vaszkulogenezissel, glomeruloid angiogenezissel vagy vaszkuláris mikrivel (15). A legfontosabb „nem bimbózasos” mechanizmus NSCLC-ben az érinckorporáció. A „nem angiogén” vagy „alveolaris típusú” növekedésnél tumorsejtek töltik ki az alveolusokat, ugyanakkor a daganatsejtek bekebelezik, de nem pusztítják el az alveolusok falát az inkorporált kapillárisokkal együtt. A tumorsejtfészek alveolaris fallal vannak körülvéve, nincs jelen neoangiogenezis (azaz endothelproliferáció vagy -bimbózás) (82). A „nem angiogén” típusú NSCLC-k érhalózatának elemzése bebizonyította, hogy a vaszkulátúra a normális alveolaris ka-

pillárisokéval megegyező (79), továbbá, hogy a „nem angiogén” és „angiogén” tumorok génexpressziója különböző (49).

Az NSCLC-ben ismert másik vaszkularizációs mechanizmus a posztnatális vaszkulogenezis, melynek során csontvelő-eredetű endotheliális progenitorsejtek (EPC-k) épülnek be a növekvő új véredények falába és ott endothelsejteké differenciálódnak (14). Az EPC-k az embrionális angioblasztokhoz hasonlítanak, azaz olyan kitapadás-független, keringő sejtek, melyek képesek proliferációra, migrációra és érett endothelsejtté történő differenciációra. Bár az EPC-k csontvelői felszabadulását és daganatos érhalózatba történő beépülését szabályozó mechanizmusok pontosan még nem ismertek, ebben a VEGF és a fehér- és vörösvérsejtek mobilizációjáért felelős molekulák (a granulocyta/makrofág kolóniastimuláló faktor és az erythropoietin) tűnnek kulcsfontosságúnak (24). Újabb kutatási eredmények a PDGF-CC (60), a PIGF (59), a nitrogén-monoxid (NO) (1), az angiopoietin-1 (72), a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A redukáz inhibitorok (sztatinok) (63) és az ösztrogének (104) endothelprogenitor-sejteket mobilizáló hatásait igazolták. Ezzel ellentétben a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) és a C-reaktív protein (CRP) EPC-apoptózist indukálnak és gátolják e sejtek funkcióját (94, 110). Az Asahara és mtsai által elsőként történt leírást (3) követően emelkedett EPC-szinteket mutattak ki hepatocellularis- (42), emlő- (26) és colorectalis rákokban (115), myeloma multiplexben (121), myelofibrosisban (68), non-Hodgkin-lymphomában (52), akut myeloid leukaemiában (113) és malignus gliomákban (123). Saját kutatócsoportunk igazolta elsőként, hogy NSCLC-s betegek perifériás vérében az EPC-k szintje szignifikánsan magasabb ill., hogy ez a szint összefüggést mutat a tumor nagyságával és a klinikai kórlefolyással (16). Hilbe és mtsai pedig szignifikánsan emelkedett inkorporált CD133-pozitív EPC-eket mutattak ki NSCLC-s betegek tumormintáiban (40).

Összefoglalva az eddigieket, az NSCLC vaszkularizációja más malignus daganattípusokhoz hasonlóan egy igen komplex folyamat, mely számos különböző angiogén molekula interakciójának tökéletes összhangját igényli.

## ANTIVASZKULÁRIS CÉLZOTT TERÁPIA NEM KISSEJTES TÜDŐRÁKBAN

Az antivaszkuláris terápiás stratégiák bármilyen kategorizálása igen nehéz, számos ponton átfedéseket találunk. Mégis két fő csoportot szokás megkülönböztetni: az angioszuppresszív (anti-angiogén) és a VDA (vascular disrupting agents) szereket (100) (1. táblázat).

Az NSCLC érhalózatára ható összes szer ismertetése meghaladná e közlemény kereteit, ezért azokra koncentrálnunk, melyek a klinikai kipróbálás előrehaladottabb stádiumában vannak.

1. táblázat. Fejlesztés alatt álló antiovaszkuláris szerek NSCLC-ben

| Gyógyszer                      | Szponzor       | Fázis  | Monoterápia<br>v. kombináció                               | Gyógyszer    | Szponzor | Fázis | Monoterápia<br>v. kombináció                                       |
|--------------------------------|----------------|--------|------------------------------------------------------------|--------------|----------|-------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiangiogén<br/>szerek</b> |                |        |                                                            | Sorafenib    | Bayer    | III   | carboplatin + paclitaxel;<br>gemcitabin + cisplatin                |
| Vandetanib                     | AstraZeneca    | III    | docetaxel; pemetrexed;<br>és monoterápia                   | Sunitinib    | Pfizer   | III   | erlotinib                                                          |
| AMG706                         | AMGEN          | III    | carboplatin + paclitaxel                                   | <b>VDA-k</b> |          |       |                                                                    |
| Aflibercept                    | Sanofi-Aventis | III    | docetaxel                                                  | DMXAA        | Novartis | II    | carboplatin + paclitaxel                                           |
| AZD2171                        | AstraZeneca    | II/III | pemetrexed (II); car-<br>boplatin + paclitaxel<br>(II/III) | CA4P         | OxiGene  | I/II  | carboplatin + paclitaxel;<br>bevacizumab + standard<br>kemoterápia |
| Axitinib                       | Pfizer         | II     | monoterápia                                                | ABT-751      | Abbott   | II    | pemetrexed                                                         |

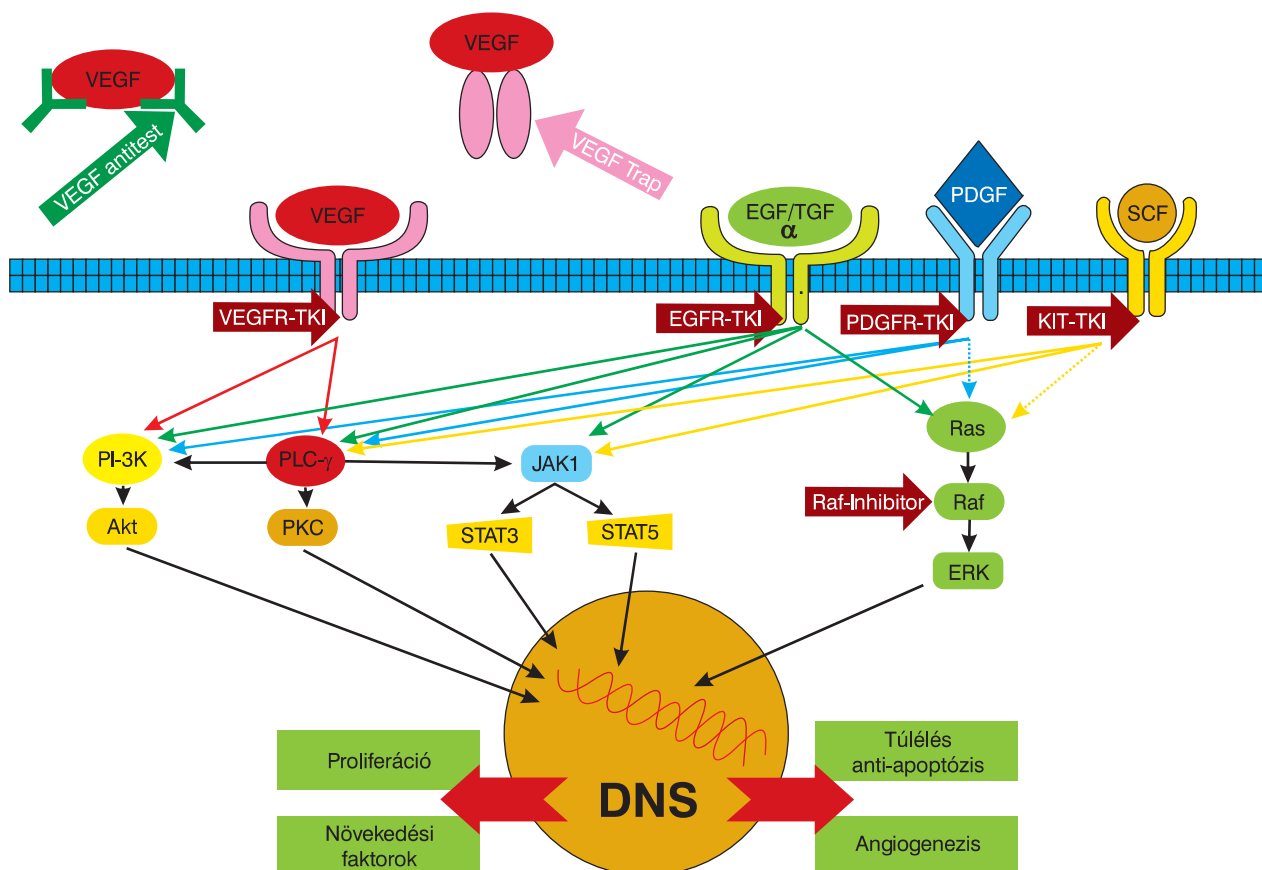
## ANTIANGIOGÉN (ANGIOSZUPPRESSZÍV) TERÁPIA

Ennek a csoportnak a létezését az indokolja, hogy a tumorokban új kapillárisok kialakulásához az EC-k proliferációjának specifikus és nem specifikus mitogének által történő megindítása szükséges. Az endotheliális mitogének termelődésének, maguknak a mitogéneknek, endotheliális receptoraiknak, az ehhez kapcsolódó szignálutaknak, az endotheliális integrineknek

és a mátrix-metalloproteázoknak a gátlása (1. ábra) az endothelbimbózást és a posztnatális vaszkulogenezist (vagyis az EPC-eket) célozzák meg a daganatokban.

### Mátrixmetalloproteáz-inhibitorok (MMPI-k)

Az MMP-k cinktartalmú proteolitikus enzimek, melyek preklinikai tanulmányok szerint a tumorangiogenezist és a tumorinváziót is támogatják, ill. segítenek a metastázisok létrejöttében (6). Egy nagy, randomizált,



1. ábra. Az angiogenesis szabályozásában résztvevő tirozinkináz-receptorok (VEGFR, EGFR, PDGFR, c-Kit) és jelátviteli rendszerük, illetve gátlásuk lehetőségei (Akt, protein kinase B; EGFR, epidermal growth factor receptor; Erk, extracellular-regulated kinase; JAK, Janus kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; PDGFR, platelet derived growth factor receptor; PI-3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PKC, protein kinase C; PLC-γ, phospholipase C-γ; SCF, stem cell factor; STAT, Signal Transducers and Activator of Transcription; TGF-α, transforming growth factor-α; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor)



fázis III vizsgálatban az MMP-inhibitor BMS-275291-t carboplatin-paclitaxel kombinációs kemoterápiához adva a szer nem mutatott terápiás előnyt 774 előrehaladott tüdőrákos betegben (58). Jelenleg az MMP-inhibitorok klinikai jelentőségével kapcsolatban sajnos több a kétség, mint a biztató adat.

### Bevacizumab

A bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche, USA) egy humanizált monoklonális antitest, mely a VEGF-A ligand kötésén és neutralizálásán keresztül hat. Számos szolid tumorban kipróbálásra került már, monoterápiában és citotoxikus kemoterápiával kombinálva egyaránt. Az antiangiogén szerek közül ez került elsőként törzskönyvezésre NSCLC és metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésére.

**Bevacizumab monoterápia:** Monoterápiában a bevacizumab citosztatikus hatású. Különböző szolid tumorokban végzett fázis I klinikai vizsgálatban a 23 vizsgált betegből egynél sem tapasztaltak megfelelő terápiás választ, bár 12 főnek stabilizálódott a betegsége a vizsgálat idejére (22). Ám citotoxikus kemoterápiával kombinálva a bevacizumab szinergista hatású. Metasztatikus colorectalis carcinomában és tüdőrákban a bevacizumab kemoterápiával együtt adva mind a progressziómentes túlélést, mind a teljes túlélést javította (30, 51).

**Bevacizumab citotoxikus kemoterápiával kombinálva:** Tüdőrák esetében az első bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a bevacizumab alkalmazása előnyös a betegek számára, egy kiújuló ill. előrehaladott nem kisesejtű tüdőrákos pácienseken végzett fázis II randomizált vizsgálatból származik (56). A vizsgálatnak két karja volt: 3 hetente paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> dózisban) + carboplatin (AUC 6 szerint) kombináció önmagában vagy bevacizumabbal (7,5 vagy 15 mg/kg dózisban) együtt adva. Azok a betegek, akik a kemoterápia ideje alatt nem progrediáltak, a bevacizumabot folyamatosan kapták tovább, egészen a 18. ciklusig. Az eredmények azt mutatták, hogy azok a betegek, akik 15 mg/kg dózisú bevacizumab kezelésben részesültek, szignifikánsan később progrediáltak (7,4 vs. 4,2 hónap, P=0,023) azokhoz képest, akik csak kemoterápiát kaptak. Ezen felül, bár nem szignifikáns mértékben, de a teljes túlélésük is hosszabb volt (17,7 vs. 14,9 hónap, P=0,63). Hangsúlyozandó, hogy ebben a vizsgálatban hiányzott a megfelelő statisztikai erő a karok közti túlélési különbségek igazolásához. 7,5 mg/kg bevacizumab dózis mellett nem mutatkozott különbség a progresszióig eltelt idő (4,3 hónap) tekintetében a csak kemoterápiában részesülő karhoz képest. Általánosságban a bevacizumab jól tolerálhatónak bizonyult, bár egy szokatlan és váratlan toxikus mellékhatása jelentkezett halálos kimenetelű, masszív vérköpés formájában, főként olyan betegekben, akiknek laphámsejtes típusú, centrális tumora volt. Ám egy sokváltozós analízis bebizonyította, hogy a lap-

hámsejtes carcinoma önmagában is kockázati tényezőzt jelent a váratlan, masszív légúti vérzés bekövetkeztére.

Ezt követően indult az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E4599 vizsgálata (89), mely az eddigi egyetlen publikált, randomizált, fázis III vizsgálat, melyben egy anti-angiogenetikus szert kemoterápiával kombináltak tüdőrákos betegek kezelésében. 878, korábban kezeletlen, előrehaladott stádiumú, főként nem laphámsejtes NSCLC-s beteget randomizáltak, a két kar paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatin (AUC 6 szerint) kombinációt kapott bevacizumabbal (15 mg/kg dózisban) vagy anélkül. A kezelést 3 hetente adták a 6. ciklusig. A bevacizumabbal kombinált karon a betegek a kemoterápia befejezése után a vizsgálati szert folyamatosan kapták tovább egészen az első progresszióig. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. Az eredmények azt mutatták, hogy a bevacizumab hozzáadása a kemoterápiához szignifikánsan emelte a medián teljes túlélést (12,3 vs. 10,3 hónap, P=0,003) a csak kemoterápiában részesülő karhoz képest. A progressziómentes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt (6,2 vs. 4,5 hónap, P<0,001). Ám fontos kiemelni, hogy a medián túlélési előny csupán 2 hónap volt, és egy alcsoport-analízis szerint a túlélési előny csak férfi betegeknek jelentkezett. A bevacizumab kezelés ugyanakkor a toxicitás emelkedésével járt. A National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) által meghatározott nemkívánatos események száma szignifikánsan gyakoribb volt: grade 4 neutropenia (25,5 vs. 16,8%, P=0,002), thrombocytopenia (1,6 vs. 0,2%, P=0,04) és lázas neutropenia (5,2 vs. 2%, P=0,02). E hematológiai mellékhatások háttere pontosan nem tisztázott. A nem-hematológiai toxicitás szintén sokkal gyakrabban jelentkezett: grade 3-5 hipertenzió (7,7 vs. 0,7%, P<0,001), vérzés (4,4 vs. 0,7%, P<0,001), proteinuria (3,1 vs. 0%, P<0,001). Megjegyezzük, hogy a hipertenzió és a proteinuria kezelhető volt, nem igényelték a bevacizumab terápia tartós felfüggesztését. Összesen 17, kezeléssel összefüggő haláleset volt: 2 haláleset (egy gastrointestinalis vérzés és egy lázas neutropenia) fordult elő a csak kemoterápiás karon (0,5%), 15 haláleset pedig a bevacizumabbal kombinált karon (3,5%, P=0,001). Ebből a 15-ből 5 légúti vérzés, 5 lázas neutropenia, 2 cerebrovasculáris esemény, 2 gastrointestinalis vérzés, 1 pedig pulmonalis embolia volt.

Ennek a vizsgálatnak az eredményeképpen a United States (US) Food and Drug Administration (FDA) engedélyezte a bevacizumab kezelést paclitaxel + carboplatin kombinációval együtt első vonalban, nem reszekábilis, lokálisan előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus, nem planocellularis típusú NSCLC-ben. Ez a kezelési kombináció vált a fenti betegcsoport standard kezelési módjává az Egyesült Államokban.

A 2007-es ASCO kongresszuson előzetes eredmények jelentek meg (absztrakt formájában) a fázis III, Avastin in Lung („AVAiL”, BO17704) vizsgálatból (66). Ebben az európai vizsgálatban 1044, korábban kezeletlen, előrehaladott, nem laphámsejtes NSCLC-s beteget

randomizáltak. Az egyik kar csak ciszplatin (1. nap 80 mg/m<sup>2</sup>) + gemcitabin (1. és 8. napon 1250 mg/m<sup>2</sup>) kombinációt kapott, 3 hetente, összesen 6 ciklusban, placeboval kiegészítve; egy másik kar ehhez a kemoterápiás kombinációhoz 15 mg/kg, egy harmadik pedig 7,5 mg/kg bevacizumabot kapott 3 hetente, az első progresszióig folyamatosan. Az eredmények szerint a medián progressziómentes túlélés 6,5 hónap volt a kemoterápia + 15 mg/kg bevacizumab karon, 6,7 hónap a kemoterápia + 7,5 mg/kg bevacizumab karon és 6,1 hónap a csak kemoterápiás karon. Ez megfelel 22%-os (a 15 mg/kg-os karon) ill. 33%-os (a 7,5 mg/kg-os karon) javulásnak a progressziómentes túlélés tekintetében. A toxicitási profil megegyezett a korábbi bevacizumabbal végzett vizsgálatoknál észleltekkkel. Bár a végleges teljes túlélési adatokat még nem publikálták, egy a bevacizumabot fejlesztő cég nemrég megjelent sajtóközleménye szerint a bevacizumab egyik dózisban sem eredményezett szignifikáns javulást a teljes túlélésben, mely másodlagos végpontként szerepelt a vizsgálatban (47).

A bevacizumabot jelenleg adjuváns terápia részeként tesztelik az ECOG E1505 vizsgálatban. Ebben 1500, olyan IB-IIIa stádiumú, teljes reszekción átesett beteg bevonását tervezik, akiknél adjuváns kezelést végeznek 3 hetente, összesen 4 ciklusban, ciszplatin + vinorelbin vagy docetaxel vagy gemcitabin kombinációjával, bevacizumabbal ill. anélkül.

Hamarosan egy újabb gyógyszervizsgálat is indul a carboplatin + paclitaxel + bevacizumab kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, laphám típusú NSCLC-ben. Ezek a vizsgálatok segíthetnek a bevacizumab terápia pontos helyének tisztázásában NSCLC-ben.

**Bevacizumab EGFR-gátlókkal kombinálva:** A VEGFR és az EGFR szignálutak kapcsolódnak egymáshoz. Az anti-EGFR szerek down-regulálják a VEGF-t mind HIF1 $\alpha$ -függő, mind HIF1 $\alpha$ -független mechanizmusokon keresztül (41, 81), az EGFR-inhibitorokkal szembeni szerzett rezisztencia pedig emelkedett VEGF-szinttel jár együtt (8). A közelmúltban publikált adatok azt sugallják, hogy az EGFR-gátlásnak lehet antitumorális hatása még EGFR-negatív daganatokban is, ha a tumorkapillárisok endothelsejtjei expresszálják a receptort (2). Mivel a fentiek alapján az anti-EGFR és az anti-VEGFR szerek kombinációja hatásosabb lehet, mint e terápia önmagukban alkalmazva, preklinikai és korai fázisú vizsgálatok készültek annak megállapítására, hogy milyen előnnyel járhat a VEGF- és EGFR-kaszádok szimultán gátlása. A legutóbbi ezek közül egy multicentrikus, randomizált fázis II vizsgálat, melyben előzetesen kezelt, nem planocelluláris NSCLC-s betegekben a bevacizumabot kemoterápiával vagy erlotinibbel kombinálták és ezt hasonlították a csak kemoterápiában részesülők eredményeihez (37). A bevacizumab + kemoterápia kombináció 34%-kal csökkentette a betegség progressziójának ill. a halálozásnak a rizikóját a csak kemoterápiás karhoz képest, míg a kemoterápia + erlo-

tinib kombináció 28%-os csökkenést produkált. Megjegyezzük, hogy egyik rizikócsökkenés sem volt statisztikailag szignifikáns mértékű. Egy fázis III vizsgálat jelenleg is folyik, mely az erlotinib monoterápiát hasonlítja az erlotinib + bevacizumab kombinációhoz, hogy ez utóbbi előnyét bizonyítsa. A bevacizumab/erlotinib kombináción kívül több EGFR + VEGF gátló hatással bíró szer is fejlesztés alatt van, ezeket alább vázoljuk.

Összefoglalva, a bevacizumab + paclitaxel-carboplatin kombináció sikere elsővonalban, előrehaladott, nem laphámsejtes NSCLC-s betegekben (E4599 vizsgálat, ref. 89) bebizonyította, hogy az angiogenezis gátlása NSCLC-ben hatékony terápia megközelítés lehet. A fenti vizsgálat biztató eredményei ellenére a bevacizumab használatával kapcsolatban azonban még számos kérdés nyitva maradt. A bevacizumab kizárólag nem laphámsejtes NSCLC-s és központi idegrendszeri áttéttel nem rendelkező betegeknek alkalmazható. Paclitaxel-carboplatin kezelés esetén a medián túlélést csak enyhén javította, az AVAiL vizsgálat adatai szerint (47) pedig az NSCLC-s betegek teljes túlélése nem javult a bevacizumab gemcitabin-ciszplatin kombinációhoz történő hozzáadására. A bevacizumab és más tumorelles szerek interakcióit sem ismerjük még teljesen. Az optimális dózis, az alkalmazás módja, időtartama – tehát a szer pontos helye a klinikai gyakorlatban – egyaránt tisztázásra várnak még.

### Vandetanib

A vandetanib (Zactima®, ZD6474, AstraZeneca, UK) hatékony, kis molekulájú inhibitor a VEGF-receptor-2 tirozinkináz doménjének. Rendelkezik mérsékelt anti-EGFR aktivitással is, 500 nM inhibitor koncentrációnál (IC<sub>50</sub>); míg VEGFR-2-ellenes hatása 40 nM-nál van (112). Még tisztázatlan, hogy a tumorelles hatásában mekkora szerepe van az anti-EGFR aktivitásának. A vandetanib hatékonyan gátolja a ligand-függő RET kináz működését is, melynek érdemi aktivitása bizonyos pajzsmirigydaganatokban figyelhető meg (91). Preklinikai állatkísérletes modellekben a vandetanib gátolta a tumorok angiogenezisét, növekedését és metasztatizálódását tüdő-, prosztata-, vastagbél-, emlő- és petefészekdaganatok esetében (112).

Vandetanibbal két fázis I klinikai vizsgálat zajlott terápia-refrakter, előrehaladott, szolid tumoros betegekben az USA-ban, Ausztráliában és Japánban. Ezekben a biztonságosság és tolerálhatóság meghatározása volt az elsődleges végpont. A vandetanib  $\leq 300$  mg dózisban jól tolerálhatónak bizonyult, a leggyakoribb nemkívánatos események a rash, a hasmenés és a QT idő megnyúlása voltak. A Japánban folyó vizsgálatban 9 nem kisesejt tüdőrákos betegből 4-nél jó terápia válasz lépett fel (91), ezzel további randomizált fázis II vizsgálatok sorát generálva.

Egy komparatív kétkarú („A” és „B”) vizsgálat is folyt vandetanibbal és gefitinibbel, melyben 168, elő-

zetesen már kezelt, IIIB-IV stádiumú NSCLC-s beteget randomizáltak. A betegek vagy vandetanibot (300 mg per os) vagy gefitinibet (250 mg per os) kaptak a vizsgálat „A” karján. Progresszió ill. nem tolerálható toxicitás fellépése esetén a betegek a „B” karra kerültek egy 4 hetes terápiás szünetet követően. A terápiás válasz 8% volt a vandetanib, 1% a gefitinib karon, továbbá a vandetanib karon hosszabb progressziómentes túlélés (PFS) volt megfigyelhető a gefitinib karhoz képest (11,9 vs. 8,1 hét; HR=0,63, 95% CI: 0,44–0,90; P=0,011). Túlélés tekintetében a két kar egyforma volt (74).

További két randomizált vizsgálat történt a vandetanib + standard kemoterápia kombináció hatékonyságának összehasonlítására csak kemoterápiához képest. Az első eredményeit nemrég közzétették le: ez egy randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat volt vandetanib (100 mg/nap vagy 300 mg/nap) és docetaxel kombinációjával, 127 olyan NSCLC-s betegen, akik az elsővonalbeli, platinabázisú kemoterápia után progrediáltak (39). A medián progressziómentes túlélés 100 mg vandetanib + docetaxel kombinációval 18,7 hét volt (HR vs. docetaxel=0,64, 95% CI: 0,38–1,05; egyoldali P=0,037); 300 mg vandetanib + docetaxel kombinációval 17 hét (HR vs. docetaxel=0,83, 95% CI: 0,5–1,36; egyoldali P=0,231); míg 12 hét volt csak docetaxellel. A vandetanib + docetaxel kombinációt a betegek jól tolerálták, a nemkívánatos események kezelhetőek voltak. A vandetanibbal összefüggő toxikus események a magasabb dózis alkalmazásánál váltak gyakoribbá (grade 3/4 hasmenés: 50%; grade 3 rash: 46%; QT idő megnyúlásával kapcsolatos, grade 3/4 szövődmények: 16%). A 3 kar teljes túlélésében most sem volt szignifikáns különbség. Nem világos, hogy a docetaxel az alacsonyabb dózisú (100 mg/nap) vandetanibbal kombinálva miért volt hatékonyabb, mint a magasabb (300 mg/nap) dózissal kombinálva. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a magasabb vandetanib dózissal jelentkező anti-EGFR aktivitás  $G_1$  sejtciklusleállást okoz a tumorsejtekben, ezáltal csökken ezek érzékenysége a kemoterápia sejtciklusfüggő hatásával szemben. Egy másik magyarázat lehet, hogy a magasabb dózisú vandetanib csökkenti a tumor vérátáramlását és így gátolja a kemoterápiás szerek odajutását.

Szintén nemrég került közlésre egy fázis II klinikai vizsgálat, melyben elsővonalbeli kezelésként a vandetanibot önmagában, carboplatin-paclitaxel kemoterápiával kombinálva ill. csak a kemoterápiát önmagában hasonlították egymáshoz (38). Az elsődleges végpont az volt, hogy megállapítsák, a vandetanib + carboplatin-paclitaxel kezelés javít-e a progressziómentes túlélésen a csak kemoterápiás karhoz képest. 181 betegen vizsgálva az elsődleges végpont teljesült, a vandetanib + carboplatin-paclitaxel szignifikánsan javította a PFS-t a csak kemoterápiás karhoz képest (HR=0,76, 95% CI: 0,5–1,15; P=0,098). Ezekre a sikeres fázis II eredményekre felbátorodva a vandetanibot jelenleg fázis III vizsgálatokban tesztelik, mind monoterápiában, mind standard kemoterápiás rezsimekkel

kombinálva. Valószínű, hogy laphámsejtes tüdőrákban is hatékony, mely egyértelmű előnyt jelent a bevacizumabhoz képest.

A bevacizumabbal és vandetanibbal végzett klinikai vizsgálatokhoz képest számos angioszuppresszív szer kipróbálása még kezdeti fázisban tart.

#### AMG 706

Az AMG 706 (AMGEN, USA) egy kis molekula, kinázgátló aktivitással minden ismert VEGFR, a PDGFR és a Kit ellen. A monoterápiában alkalmazott AMG 706 klinikai adatainak előzetes integrált analízise szerint a leggyakoribb nemkívánatos mellékhatások a következők voltak: magas vérnyomás (42%), hasmenés (41%), fáradtság (32%), fejfájás (21%), hányinger (21%), anorexia (13%), hányás (10%). Jelenleg egy fázis III vizsgálat folyik az AMG 706 + paclitaxel-carboplatin kezeléssel, elsővonalban, előrehaladott NSCLC-ben. Ebbe a randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatba 1240 beteget vontak be. A vizsgálat elsődleges végpontja, hogy az AMG 706 kemoterápiához adva javítja-e a teljes túlélést a csak kemoterápiában részesülőkhöz képest.

#### Aflibercept

Az aflibercept (VEGF Trap; Sanofi-Aventis, Franciaország) a VEGFR-1 és VEGFR-2 extracelluláris doménjeiből készített, mesterséges, szolubilis receptor. A VEGF minden izoformájához kötődik, így a placenta-eredetű növekedési faktorhoz is. Fázis I vizsgálatokban a subcutan és intravénásan adott afliberceptnek a hipertónia és a proteinuria voltak a leggyakoribb mellékhatásai (87). Nemrég indult meg a betegek beválogatása abba a fázis III vizsgálatba, melyben docetaxellel kombinálva adják másodvonalban, előrehaladott NSCLC-ben.

#### AZD2171

Az AZD2171 (Recentin<sup>TM</sup>; AstraZeneca, UK) egy, az összes VEGFR-altípusra ható, orálisan alkalmazható tirozinkináz-inhibitor (TKI). Nemrég került közlésre, hogy fázis I körülmények között – előrehaladott NSCLC-ben, gemcitabin-cisplatin kombinációval együtt adva – a toxikus hatások kiszámíthatóak és kezelhetőek voltak (hipertónia, fáradtság, hasmenés) (31). Ezen felül a szer jelentős tumorelleses hatását is megfigyelték, mely a vizsgált dózistartományban nem volt dóziszfüggő. Relapszusba került NSCLC-s betegeken jelenleg egy fázis II vizsgálat folyik, melyben az AZD2171-t pemetrexeddel kombinálják. Egy fázis III vizsgálatot pedig már terveznek, melyben III/B-IV stádiumú NSCLC-s betegeken carboplatin-paclitaxel kombinációt a vizsgálati szerrel vagy anélkül alkalmaznak majd.



### Axitinib

Az axitinib (AG-013736; Pfizer, USA) a VEGFR-1, -2, -3 kis molekulájú, tirozinkináz-inhibitora, mely PDGFR- $\beta$  és Kit elleni aktivitással is rendelkezik. A szer hatékonyságát – önmagában alkalmazva – előrehaladott NSCLC-s betegekben, fázis II vizsgálatban már bizonyították: 3 (9,4%) igazolt terápiás választ és 9,4 hónapos medián TTP-t írtak le (93). A kezelést a betegek jól tolerálták, a mellékhatások kezelhetőek voltak. A leggyakoribb grade 3/4 toxikus mellékhatások a fáradtság (22%), a hasmenés (6%), a hipertónia (6%) és a hiponatrémia (6%) voltak.

### Sorafenib

A sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>, BAY 43-9006; Bayer, Németország) egy orálisan adható, „multitarget” TKI, mely gátolja a C-RAF, B-RAF, VEGFR-2, -3, PDGFR- $\beta$  és Kit kinázok működését is (114). NSCLC-ben különösen hatékony volt, mert itt a K-Ras-mutáció gyakoribb előfordulásának köszönhetően a Ras/Raf/MEK/ERK szignálutak fokozottan működnek (29). Mégis, az „ESCAPE” (Evaluation of Sorafenib, Carboplatin And Paclitaxel Efficacy in NSCLC) elnevezésű fázis III gyógyszervizsgálatot nagyon korán leállították, mert egy tervezett interim analízis szerint az elsődleges végpont, a teljes túlélés javítása nem sikerült. Ebben a vizsgálatban 900, korábban kezeletlen NSCLC-s beteg carboplatin-paclitaxel kombinációjához sorafenibet vagy placebót adtak. Az interim analízis szerint a kemoterápiával + Nexavarral kezelt planocellularis carcinomás betegek közt több volt a haláleset, mint a kemoterápia + placebo kezelésben részesülőknél (48).

### Sunitinib

A sunitinib (Sutent<sup>®</sup>, SU11248; Pfizer, USA) egy orálisan adható, kismolekulájú, „multitarget” TKI, melyet vese-sejtes carcinoma és imatinib-rezisztens gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) kezelésére törzskönyveztek 2006-ban. A sunitinib a PDGFR, Kit, FLT-3 és VEGFR-2 szignálutakat gátolja (75, 109).

Mind a sorafenibbel, mind a sunitinibbel történtek fázis II vizsgálatok. Monoterápiában alkalmazva, kiújuló/terápiarezisztens NSCLC-ben a kezelés jól tolerálható volt, a hatékonyság a jelenleg elfogadott gyógyszerével azonosnak bizonyult (28, 62, 103).

## ÉRRONCSOLÓ TERÁPIÁK (VASCULAR DISRUPTING AGENTS, VDAs)

A VEGF-ellenes célzott terápia csak új, éretlen tumor-kapillárisokban és az újszülött egér fejlődő érrendszerében okoz apoptózist, felnőtt egér vérereiben és a daganatok nyugvó érhalózatában azonban nem (5). Az érroncsoló terápia (azaz a VDA-k) fejlesztői

felismerték, hogy a klinikai diagnózis felállításakor a daganatok érhalózata már kifejlődött. A VDA-k a pre-egzisztáló tumor-kapillárisokat célozzák meg, ezáltal gyors szöveti ischaemiát okoznak, következményes elhalással a daganat centrális zónájában, a perifériás régiók perfúziója ugyanakkor viszonylag zavartalan marad. A VDA-k előnye az angioszuppresszív szerekhöz képest, hogy hatásuk nem függ a daganat vaszkularizációjának típusától (15). A klinikai fejlesztés alatt álló VDA-k két fő típusa: a kis molekulájú VDA-k és a ligand-alapú VDA-k (80). A kis molekulájú VDA-k a daganat és a gazdaszervezet endothelsejtjeinek fenotípusbeli különbözőségét kihasználva eredményezik a tumor-kapillárisok szelektív okklúzióját (a tumoros endothelsejtek fokozottan függenek tubuloszkeletális rendszerük ép működésétől). A ligand-alapú VDA-k specifikusan a daganatos endothelhez kapcsolódnak, ugyanakkor toxinokat és prokoagulánsokat hordoznak, melyek szelektív endothelpusztulást okoznak. Bár állatkísérletekben a ligand-alapú VDA-k kitűnő eredményt mutattak, és számos olyan potenciális célmolekula létezik – mint pl. az  $\alpha_v\beta_3$  integrin (27), vagy az endoglin, mely a HIF-1 komplex által szabályzott TGF- $\beta$  szignálút receptora (88) –, melyek a tumoros endothelen jóval nagyobb arányban expresszálódnak, az e csoportba tartozó VDA-k vizsgálata még a preklinikai fázisban tart. Emiatt az alábbiakban a klinikai fejlesztés előrehaladottabb fázisában járó, kis molekulájú VDA-k képviselőit taglaljuk.

### 5,6 dimethylxanthene-4-acetic acid (DMXAA)

A DMXAA (Novartis, Svájc) egy flavonoid VDA, mely igazoltan erősíti a sugárterápia (73), a paclitaxel (102) és a cisplatin (101) tumorelles hatását. Jelenleg egy fázis II vizsgálat van folyamatban, melyben a DMXAA + carboplatin-paclitaxel kombináció hatását vizsgálják IIIB/IV stádiumú, kemoterápia-naiv NSCLC-s betegekben. Előzetes információk szerint a DMXAA hozzáadása a kemoterápiához javította az eredményeket (70).

### Combrestatin A4-foszfát (CA4P)

A CA4P (Zybrestat, CA-4-P, OxiGene, USA) a tubulin-kötő combrestatin A4 előalakja. Humán tumorxenograftokban a tubulinpolimerizáció gátlásával okozott szelektív endothelsérülést (9). Fázis I vizsgálatok kecsegtető eredményei után a CA4P-vel több fázis II vizsgálat indult a közelmúltban. Az egyik a CA4P biztonságosságát és hatékonyságát teszteli carboplatin-paclitaxel kombinációval, előrehaladott szolid tumoros betegekben, beleértve az NSCLC-t is (44). Egy másik, még érdekesebb vizsgálat azon alapul, hogy a CA4P + bevacizumab kombináció biztonságosnak mutatkozott, szignifikánsan csökkentette a tumorok véráramlását és igazolt tumorelles hatása volt egyidejű kemoterápia

nélkül is. 2008 első negyedében ezért az OxiGene egy olyan fázis II vizsgálatot indít, melyben Zybrestat + bevacizumabot hasonlítanak standard kemoterápiához NSCLC-ben (117).

#### ABT-751

Az ABT-751 (Abbot Laboratoires, USA) egy új, orálisan adható szulfonamid, mely a  $\beta$ -tubulin kolhicin-kötő helyéhez kapcsolódik, így gátolja a mikrotubulusok polimerizációját. Számos preklinikai xenograftmodellben igazolódott már tumorelles hatása (77). Három fázis I vizsgálatot publikáltak, melyekben az ABT-751 hatását hematológiai malignitásokban valamint felnőtt- és gyermekkori szolid tumorokban vizsgálták (23, 36, 119). Előrehaladott NSCLC-ben két fázis II vizsgálatot indítanak, melyben az ABT-751-et kemoterápiával kombinálják (45, 46). Egy másik fázis II vizsgálatot – ebben az ABT-751 hatását nézték taxán-refrakter NSCLC-s betegekben – nemrég zártak le, de a végleges eredmények még nem láttak napvilágot (43).

### AZ ANTIVASZKULÁRIS TERÁPIA POTENCIÁLIS BIOMARKEREI TÜDŐRÁKBAN

Az antivaszkuláris terápia a molekuláris célzott kezelések új, izgalmas területét jelenti az onkológiában. Éppen ezért szükséges a klinikum számára olyan biomarkerek azonosítása, melyek egyfelől segítik megőszolni a betegek válaszkészségét és a daganat reagálását, másfelől támpontot jelentenek az antivaszkuláris kezelés költséghatékonyságának megítélésében.

Az antivaszkuláris célzott terápia legigéretesebb biomarkerei a keringő endotheliális progenitorsejtek (EPC-k) és az érett, levált, keringő endothelsejtek (CEC, circulating endothelial cell). Daganatos rágszáló-modellekben az EPC/CEC-szintek korreláltak a daganat nagyságával ill. a tumorelles/antiangiogen terápia hatékonyságával (14). Szintén állatkísérletes rendszerekben a VDA kezelés a keringő EPC-k szintjének gyors emelkedését okozza, melyek a daganat perifériás, a kezelés ellenére életben maradt zónájának kapillárisaiba épülnek be. Ha antiangiogen szerekek gátoljuk az EPC-k mobilizációját, csökken a daganat széli élő zónájának mérete és a daganat véráramlása is (97). Az EPC/CEC-szintek meghatározásának technikáját már kipróbálták a klinikumban is. E tekintetben egy fázis I vizsgálat hozott biztató eredményeket, melyben a bevacizumab csökkentette az EPC-k és CEC-k számát colorectalis carcinomás betegekben (116). Antivaszkuláris terápiaiban részesülő NSCLC-s betegekben még nem történt e sejtek számának meghatározására irányuló vizsgálat. Nemrég saját kutatócsoportunk határozta meg áramlási citometriával a keringő EPC-k szintjét kemoradioterápiában részesülő NSCLC-s betegek perifériás vérében, kezelés előtt és után egyaránt. Szignifikánsan

alacsonyabb keringő EPC-számot mértünk kezelés után azokban a betegekben, akiknél részleges vagy komplett remisszió lépett fel, szemben azokkal, akiknél progresszió vagy betegségstabilizáció következett be (16).

Az antivaszkuláris kezelés hatékonyságának képalakító technikákkal történő mérése egyrészt a tumorkapillárisok direkt ábrázolásával (a tumor vaszkularizációjában szerepet játszó citokinek és receptoraik megjelenítésével), másrészt a célzott kezelés eredményességének indirekt ábrázolásával (az anatómiai struktúrák és a vérátáramlás változásainak követésével) lehetséges (85). Szinte mindegyik direkt technika kivitelezhető rágszáló-modellekben, a klinikumban azonban az indirekt technikák használatosak. Kevés kivételtől eltekintve (90), NSCLC-ben az érhalózat ábrázolása így elsősorban indirekt technikákkal folyik. Utóbbi magába foglalja a kontrasztthalmazás, a vérmennyiség és az oxigénszaturáció mérését CT (61, 65), MRI (24), PET (33) és SPECT (25) segítségével.

Bár bizonyítottan prediktív értékű angiogen molekulát a mai napig nem azonosítottak, az angiogenezis biomarkereiként használt citokinek értékelését pedig komplikálják a vérelemezkekből felszabaduló angiogen növekedési faktorok, mivel a fehérjék meghatározásának metodikája viszonylag egyszerű, mégis sok klinikai vizsgálat folyik napjainkban a különböző angiogen citokinek mérésére daganatos betegek perifériás véréből. Bevacizumabbal kezelt vastagbél-daganatos páciensekben például szignifikánsan magasabb VEGF- és PlGF-plazmakoncentrációt mértek (116). Egy másik vizsgálatban colorectalis daganatos betegekben a plazma VEGF-A- és bFGF-szintjének dóziszfüggő emelkedését írták le az első ciklus PTK787/ZK222584 beadása után (utóbbi egy olyan angiogenezisgátló, mely minden ismert VEGFR tirozinkinázra hat) (18). Hasonló eredmény született egy fázis II vizsgálatban, ahol a teljes VEGF-szint erőteljes emelkedését találták vesetumoros betegek bevacizumab terápiajának megkezdését követően (118). Egy előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegekben végzett fázis II/III vizsgálatban 878 páciens randomizáltak két karba, akik carboplatin-paclitaxel kombinációt kaptak bevacizumabbal vagy anélkül. A VEGF-szint nem, az E-szelektin- és a bFGF-szintek ellenben szignifikánsan csökkentek mindkét karon a kezelés megkezdése előtti szintekhez képest (17). Mivel itt nem különböztették meg a bevacizumabhoz kötött VEGF szintjét a szabad VEGF szintjétől, fontos megjegyezni, hogy egy másik vizsgálatban a vérminták immundepleciója után határozták meg a szabad VEGF-szintet, melyet így szignifikánsan alacsonyabbnak találtak bevacizumab kezelés után, tehát igazolódott, hogy az anti-VEGF antitest hatékonyan csökkenti a biológailag aktív VEGF szintjét a plazmában (64).

Összefoglalva, mivel az antivaszkuláris célzott terápia rohamosan fejlődnek, égetően szükséges olyan megbízható biomarkereket találni, melyekkel e szerekek hatékonysága mérhető. Bár már néhány elem a helyére került e „kirakós játékban”, a monitorizási technikák továbbfejlesztése szükséges, hogy pontosan tisztázzuk helyüket a szolid tumorok, így az NSCLC kezelésében.



## AZ NSCLC ANTIVASZKULÁRIS TERÁPIÁJÁNAK KIHÍVÁSAI A PREKLINIKAI EREDMÉNYEK ÉS A KLINIKAI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

Bár a teljes túlélés növelése révén az ECOG E4599 vizsgálatban igazolódott a bevacizumab klinikai jelentősége NSCLC-ben, ez a növekedés csupán 2 hónapnyi volt, az AVAL vizsgálatban pedig nem is mutatkozott szignifikáns növekedés a teljes túlélés vonatkozásában bevacizumab hatására (47). Ezidáig nem ismerjük teljesen a különböző antivaszkuláris szerek (és különféle kemoterápiás kombinációik) pontos hatásmechanizmusát NSCLC-ben.

Az egyik kulcsfontosságú probléma, hogy miként kombináljuk az antiangiogén szereket kemo- és/vagy radioterápiával. Kezdetben azt gondolták, hogy a tumor vérátáramlásának csökkentése megakadályozza a kemoterápiás szerek odajutását és csökkenti a hatásos sugárterápiához szükséges oxigénszintet a daganatban. Mégis, számos preklinikai modell bizonyította, hogy a citotoxikus terápia + angiogenezisgátló szer kombinálása minimum additív, de bizonyos esetekben inkább szinergista hatású volt a daganattal szemben (69, 105, 120). Most már klinikai bizonyítékok is vannak a kemoterápia + angioszuppresszív szer kombináció előnyösebb hatására. A bevacizumab kemoterápiával együtt adva javította a progressziómentes túlélést emlőrákos betegekben (34) illetve, mint azt már említettük, növelte a teljes túlélést colorectalis carcinomás (51) és NSCLC-s páciensekben (89).

A fenti, javuló hatékonyság több lehetséges magyarázata közül a legnépszerűbb az ún. „érnormalizációs” elmélet, melyet Jain és mtsai vezettek elő (54). Hipotézisük szerint a daganatos kapillárisok fokozott permeabilitása és kaotikus lefutása, ill. a daganatos szövetben uralkodó magas interstitialis nyomás nem teszi lehetővé a tumorsejtek számára megfelelő vérátáramlás létrejöttét. A VEGF-szignálút blokkolásával a bevacizumab a tumorvaszkulátúra „normalizálásával” tud segíteni, ezáltal a kemoterápiás szerek odajutása is könnyebbé válik. A bevacizumab alkalmazását követően az endothelsejtek egy részének proliferációja leáll, az érlumenek egy része eltűnik, vérátáramlásuk megszűnik. A túlélő kapillárisokban az endothelréteg nem fenesztrált, VEGFR-2/3-expressziójuk csökkent (4). A VEGF-szignálút gátlásával tehát néhány tumorkapilláris elpusztul, mások átalakulnak a normálhoz hasonlóbb fenotípusúvá.

In vitro kísérletek számos humán daganatsejtvonalon kimutatták mind a VEGF, mind a VEGFR-ek expresszióját, illetve hogy a VEGF-VEGFR-szignálutak gátlásával e sejtek proliferációja is leáll. A VEGF ezért a VEGFR-eket expresszáló tumorsejtek autokrin növekedési faktoraként szerepelhet (67). Humán tanulmányokban szintén bizonyították, hogy VEGFR-eket expresszáló tüdőrákokban a VEGF az NSCLC-sejtek daganatos potenciálját erősítő autokrin folyamatok résztvevője (11, 96). Az additív hatás másik magyarázata

lehet tehát a VEGF-blokkolók direkt citotoxikus hatása azokon a (tüdő)daganatsejteken, melyek rendellenesen expresszálják a VEGF-receptorokat és túlélésük bizonyos mértékig a VEGF jelenlététől függ.

Mivel a VEGF jól ismert túlélési faktora az aktivált endothelsejteknek (7, 71), és a citotoxikus szerek az osztódó endothelsejtekre is hatnak, az antiangiogén és kemoterápiás szerek kombinálásának szinergista hatása a tumorkapillárisok proliferáló kapilláris-endothelsejteknek gátlásában is megnyilvánulhat.

A citotoxikus szerek jól ismert mieloszuppresszív mellékhatása miatt, és mert a csontvelői eredetű EPC-k mobilizálását a keringés felé angiogén citokinek (mint pl. a VEGF (14)) irányítják, a kemoterápia + antiangiogén kezelés szinergista hatásának egy további, indirekt útja lehet az EPC-k kiáramlásának és funkciójának károsítása. Ezt a teóriát számos vizsgálat támasztja alá, hiszen kutatócsoportok – köztük a miénk – összefüggést találtak a keringő EPC-k száma és az NSCLC klinikai viselkedése között (16, 84).

Végül még egy lehetséges magyarázat a citotoxikus + angioszuppresszív kezelés szinergista hatásmódjára a tumorvaszkularizáció gátlásában, hogy az antiangiogén szerek meggátolják a daganatsejtek repopulációját a kemoterápiás ciklusok közti szünetekben (50).

A jelenlegi kísérletes és klinikai vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a kemo(radio)- és antivaszkuláris terápia kombinálásának a tumor vérellátására és progressziójára kifejtett direkt hatása nem egyértelmű. Az angioszuppresszív szerek dózisának emelése például szinte kínálja magát, de ezzel a stratégiával áteshetünk a „ló túlsó oldalára”, mert a daganat kapillárisainak olyan mértékű károsodását idézhetjük elő, mely már akadályozza a citotoxikus szerek célba jutását. Ezt láthattuk egy fázis II vizsgálatban, ahol a leukovorin + 5-FU kombinációt tesztelték, két különböző dózisu bevacizumabbal együtt adva, metasztatikus colorectalis daganatos betegekben (57), ill. egy másik, szintén fázis II vizsgálatban, ahol két különböző dózisu vandetanibot (100 vagy 300 mg/nap) kombináltak docetaxellel előzetesen már kezelt NSCLC-s betegekben (39). Az antiangiogén szer mindkét vizsgálatban hatásosabbnak bizonyult alacsonyabb, mint magasabb dózisban.

A fent tárgyalt „érnormalizációs” teória ismeretében a multitarget TKI-k és a kemoterápia kombinálásának stratégiája szintén kihívást jelenthet a klinikum számára. Feltételezzük, hogy az érfal stabilizációjában fontos szerepet játszó PDGF-receptort expresszáló pericyták tirozinkináz-inhibitorokkal történő gátlása megakadályozhatja az „érnormalizáció”-t, ezáltal csökkentve a szimultán kemoterápia hatékonyságát (19, 55). Ez a hipotézis adhat magyarázatot azokra az esetekre, amikor bizonyos TKI-k nem javítják az egyidejűleg adott kemoterápia hatékonyságát. Tisztázásra vár tehát, hogy a kemoterápia során az endothelsejtek mellett érdemes-e az érhalózat pericyta-borítását is célozni.

További probléma, hogy a VEGF nem az egyetlen angiogén faktor, melyet humán daganatok termelnek.

A progresszió folyamán a tumorok számos angiogén faktort szekretálnak egyszerre, pl. bFGF-et, TGF- $\beta$ 1-et, PIGF-et, PDGF-et és pleiotrophint (86). Az antiangiogén terápia ezért egyénileg szabandó rá minden szolid tumorra, függően attól, hogy az milyen angiogén fenotípussal rendelkezik és milyen endotheliális növekedési faktorokat expresszál. A különböző antivaszkuláris szerek kombinálása tehát további, additív előnyt jelenthet azon betegek túlélésében, akiknek progresszív tumora változó angiogén profilt mutat. Ám ahogyan egyetlen antiangiogén szer túldozírozása is olyan mértékben károsíthatja az érhalózatot, hogy megakadályozza a citotoxikus szerek célba jutását, a különböző angiogén utak szimultán gátlása is interferálhat az „érnormalizációs” folyamattal (azaz a kemoradioterápiával).

Egy másik probléma, hogy mit kezdünk a nonangiogén növekedésű tüdőrákokkal. Mint azt már fentebb említettük, ezek a tumorok is szert tesznek a növekedésükhöz szükséges vérellátásra – angiogenezis nélkül (tehát endotheliális proliferáció nélkül) – a pre-egzisztáló alveolaris vaszkulátúra bekebelezésével (49, 79, 82). Az NSCLC-nek ez utóbbi altípusa valószínűleg refrakter lesz az antiangiogén (angioszuppresszív) szerekre. Feltételezhetjük továbbá, hogy az angioszuppresszív kezelés nonangiogén potenciállal rendelkező sejtpopulációkat fog kiszelektálni. Ebben az esetben a VDA-k bevetése lehet hasznos stratégia.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Bár az NSCLC elleni küzdelem részeként számos antivaszkuláris szer jutott el a vizsgálatok klinikai fázisáig, az eredmények limitáltak és továbbra is sok kérdés megválaszolatlan. A legfontosabb ezek közül az antivaszkuláris ágensek optimális biológiai dózisének és legjobb kemoterápiás kombinációinak a meghatározása. A klinikum további problémája, hogy megtaláljuk a legjobb technikát e szerek hatékonyságának mérésére. Aktivitásuk megítélésére képalkotó és a keringő EPC-szintek illetve angiogén citokinek plazmaszintjének meghatározására szolgáló technikákkal történtek preklinikai és klinikai vizsgálatok. Az új antivaszkuláris szerek hosszútávú toxicitási profiljának meghatározása szintén nélkülözhetetlen lesz. A bevacizumabhoz hasonlóan számos szer okoz hipertenziót, ez azonban rendszerint kezelhető a szokásos terápiás algoritmus szerint. A legtöbb antivaszkuláris szer – sajnos a bevacizumab nem – orálisan alkalmazható, tehát használatuk kényelmes, kevésbé okoznak veszélyes vérzést, használatuk éppen ezért nem tűnik kockázatosnak laphámsejtes típusú NSCLC-ben sem.

Mindent összefoglalva, bár rengeteg bizonyíték szól az angiogenezisnek az NSCLC progressziójában betöltött kulcsszerepe mellett, és türelmetlenül várjuk az antivaszkuláris szerekkel jelenleg folyamatban lévő vizsgálatok eredményeit, néhány év még biztosan eltelik, mire az onkopulmonológiában betöltött pontos szerepük végleg tisztázódik.

## IRODALOM

1. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 9:1370–1376, 2003
2. Amin DN, Bielenberg DR, Lifshits E, et al. Targeting EGFR activity in blood vessels is sufficient to inhibit tumor growth and is accompanied by an increase in VEGFR-2 dependence in tumor endothelial cells. *Microvasc Res* 18 Mar, 2008 (Epub ahead of print)
3. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275:964–967, 1997
4. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 15:102–111, 2005
5. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 103:159–165, 1999
6. Bonomi P. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in lung cancer. *Semin Oncol* 29:78–86, 2002
7. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 60:1878–1886, 2000
8. Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 8(Suppl 2):S79–85, 2007
9. Chaplin DJ, Pettit GR, Hill SA. Anti-vascular approaches to solid tumour therapy: evaluation of combretastatin A4 phosphate. *Anticancer Res* 19:189–195, 1999
10. Chen JJ, Yao PL, Yuan A, et al. Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 9:729–737, 2003
11. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 188:369–377, 1999
12. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 292:470–484, 2004
13. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, et al. VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Rev Ma Respir* 19:577–584, 2002
14. Dome B, Dobos J, Tovari J, et al. Circulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells: Characterization, mobilization, and therapeutic considerations in malignant disease. *Cytometry A* 73:186–193, 2008
15. Dome B, Hendrix MJ, Paku S, et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 170:1–15, 2007
16. Dome B, Timar J, Dobos J, et al. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 66:7341–7347, 2006
17. Dowlati A, Gray R, Johnson DH, et al. Prospective correlative assessment of biomarkers in E4599 randomized phase II/III trial of carboplatin and paclitaxel + bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 24S:7027, 2006
18. Drevs J, Zirrgiebel U, Schmidt-Gersbach CI, et al. Soluble markers for the assessment of biological activity with PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK), a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced colorectal cancer from two phase I trials. *Ann Oncol* 16:558–565, 2005
19. Duda DG, Jain RK, Willett CG. Antiangiogenics: the potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol* 25:4033–4042, 2007

20. Ellis LM. Epidermal growth factor receptor in tumor angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 18:1007–1021, 2004
21. Fontanini G, Boldrini L, Chinè S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 79:363–369, 1999
22. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 3:861–865, 1997
23. Fox E, Maris JM, Widemann BC, et al. A phase 1 study of ABT-751, an orally bioavailable tubulin inhibitor, administered daily for 7 days every 21 days in pediatric patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 12:4882–4887, 2006
24. Fujimoto K, Abe T, Müller NL, et al. Small peripheral pulmonary carcinomas evaluated with dynamic MR imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis. *Radiology* 227:786–793, 2003
25. Fujita S, Nagamachi S, Nishii R, et al. Relationship between cancer cell proliferation, tumour angiogenesis and 201Tl uptake in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 27:989–997, 2006
26. Furstenberger G, von Moos R, Lucas R, et al. Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Br J Cancer* 94:524–531, 2006
27. Garanger E, Boturyn D, Dumy P. Tumor targeting with RGD peptide ligands – design of new molecular conjugates for imaging and therapy of cancers. *Anticancer Agents Med Chem* 7:552–558, 2007
28. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 24:1857002, 2006
29. Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer: Therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 33:392–406, 2006
30. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 19:843–850, 2001
31. Goss GD, Laurie S, Shepherd F, et al. Phase I study of daily oral AZD2171, a vascular endothelial growth factor receptor inhibitor (VEGFR1), in combination with gemcitabine and cisplatin (G/C) in patients with advanced non-small cell lung cancer (ANSLC): A study of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(18S):7649, 2007
32. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 24:4539–4544, 2006
33. Guo J, Higashi K, Ueda Y, et al. Microvessel density: correlation with 18F-FDG uptake and prognostic impact in lung adenocarcinomas. *J Nucl Med* 47:419–425, 2006
34. Haines IE, Miklos GL, Rossi A, et al. Paclitaxel plus bevacizumab for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 358:1637–1638, 2008
35. Han H, Silverman JF, Santucci TS, et al. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. *Ann Surg Oncol* 8:72–79, 2001
36. Hande KR, Hagey A, Berlin J, et al. The pharmacokinetics and safety of ABT-751, a novel, orally bioavailable sulfonamide antimitotic agent: results of a phase 1 study. *Clin Cancer Res* 12:2834–2840, 2006
37. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:4743–4750, 2007
38. Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F, et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or in combination with carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 25(18S):7544, 2007
39. Heymach JV, Johnson BE, Prager D, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:4270–4277, 2007
40. Hilbe W, Dirnhofer S, Oberwasserlechner F, et al. CD133 positive endothelial progenitor cells contribute to the tumour vasculature in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 57:965–969, 2004
41. Hirata A, Ogawa S, Kometani T, et al. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 62:2554–2560, 2002
42. Ho JW, Pang RW, Lau C, et al. Significance of circulating endothelial progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 44:836–843, 2006
43. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00073151?term=ABT-751+lung&rank=2>
44. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00113438?term=ca4p&rank=1>
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297089?term=ABT-751+lung&rank=3>
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00354562?term=ABT-751+lung&rank=1>
47. <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=11207>
48. <http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/7F2163C8C6C18519C12573F30051050E?Open&ccm=001>
49. Hu J, Bianchi F, Ferguson M, et al. Gene expression signature for angiogenic and nonangiogenic non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 24:1212–1219, 2005
50. Hudis CA. Clinical implications of antiangiogenic therapies. *Oncology (Williston Park)* 19(4 Suppl 3):26–31, 2005
51. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342, 2004
52. Igreja C, Courinha M, Cachaco AS, et al. Characterization and clinical relevance of circulating and biopsy-derived endothelial progenitor cells in lymphoma patients. *Haematologica* 92:469–477, 2007
53. Iwasaki A, Kuwahara M, Yoshinaga Y, Shirakusa T. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:443–448, 2004
54. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7:987–989, 2001
55. 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
56. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2184–2191, 2004
57. Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:60–65, 2003
58. Leighl NB, Paz-Ares L, Douillard JL, et al. Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR.18. *J Clin Oncol* 23:2831–2839, 2005
59. Li B, Sharpe EE, Maupin AB, et al. VEGF and PlGF promote adult vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization. *FASEB J* 20:1495–1497, 2006
60. Li X, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors. *J Clin Invest* 115:118–127, 2005
61. Li Y, Yang ZG, Chen TW, et al. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 61:44–53, 2008
62. Liu B, Barrett T, Choyke P, et al. A phase II study of BAY 43-9006 (Sorafenib) in patients with relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 24(18S):17119, 2006



63. Llevadot J, Murasawa S, Kureish Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 108:399–405, 2001
64. Loupakis F, Falcone A, Masi G, et al. Vascular endothelial growth factor levels in immunodepleted plasma of cancer patients as a possible pharmacodynamic marker for bevacizumab activity. *J Clin Oncol* 25:1816–1818, 2007
65. Ma SH, Xu K, Xiao ZW, et al. Peripheral lung cancer: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and cyclin D1 expression. *Clin Imaging* 31:165–177, 2007
66. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 25(18S):7514, 2007
67. Masood R, Cai J, Zheng T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood* 98:1904–1913, 2001
68. Massa M, Rosti V, Ramajoli I, et al. Circulating CD34+, CD133+, and vascular endothelial growth factor receptor 2-positive endothelial progenitor cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 23:5688–5695, 2005
69. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumour therapy. *Nature* 394:287–291, 1998
70. McKeage MJ. Phase Ib/II study of DMXAA combined with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 24(18S):7102, 2006
71. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 19:1195–1206, 2001
72. Moore MA, Hattori K, Heissig B, et al. Mobilization of endothelial and hematopoietic stem and progenitor cells by adenovector-mediated elevation of serum levels of SDF-1, VEGF, and angiopoietin-1. *Ann NY Acad Sci* 938:36–47, 2001
73. Murata R, Siemann DW, Overgaard J, Horsman MR. Improved tumor response by combining radiation and the vascular-damaging drug 5,6-dimethylxanthene-4-acetic acid. *Radiat Res* 156:503–509, 2001
74. Natale RB, Bodkin D, Govindan R, et al. ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: Final results from a two-part double-blind randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 24(18S):7000, 2006
75. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 101:3597–3605, 2003
76. Olivero M, Rizzo M, Madeddu R, et al. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 74:1862–1868, 1996
77. Ozawa Y, Sugi NH, Nagasu T, et al. E7070, a novel sulfonamide agent with potent antitumor activity in vitro and in vivo. *Eur J Cancer* 37:2275–2282, 2001
78. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
79. Passalidou E, Trivella M, Singh N, et al. Vascular phenotype in angiogenic and non-angiogenic lung non-small cell carcinomas. *Br J Cancer* 86:244–249, 2002
80. Patterson DM, Rustin GJ. Vascular damaging agents. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:443–456, 2007
81. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 151:1523–1530, 1997
82. 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
83. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330–353, 2004
84. Pircher A, Kähler CM, Skvortsov S, et al. Increased numbers of endothelial progenitor cells in peripheral blood and tumor specimens in non-small cell lung cancer: a methodological challenge and an ongoing debate on the clinical relevance. *Oncol Rep* 19:345–352, 2008
85. Provenziale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR Am J Roentgenol* 188:11–23, 2007
86. Relf M, Lejeune S, Scott PA, et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 57:963–969, 1997
87. Riely GJ, Miller VA. Vascular endothelial growth factor trap in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 13:4623–4627, 2007
88. Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, et al. Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem* 277:43799–43808, 2002
89. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542–2550, 2006
90. Santimaria M, Moscatelli G, Viale GL, et al. Immunoscintigraphic detection of the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 9:571–579, 2003
91. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, et al. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann NY Acad Sci* 963:116–121, 2002
92. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92–98, 2002
93. Schiller JH, Larson T, Ou SI, et al. Efficacy and safety of axitinib (AG-013736; AG) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II trial. *J Clin Oncol* 25(18S):7507, 2007
94. Seeger FH, Haendeler J, Walter DH, et al. p38 mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells. *Circulation* 111:1184–1191, 2005
95. Serini G, Valdembri D, Bussolino F. Integrins and angiogenesis: a sticky business. *Exp Cell Res* 312:651–658, 2006
96. Seto T, Higashiyama M, Funai H, et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 53:91–96, 2006
97. Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M, et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science* 313:1785–1787, 2006
98. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123–132, 2005
99. Shiraga M, Yano S, Yamamoto A, et al. Organ heterogeneity of host-derived matrix metalloproteinase expression and its involvement in multiple-organ metastasis by lung cancer cell lines. *Cancer Res* 62:5967–5973, 2002
100. Siemann DW, Bibby MC, Dark GG, et al. Differentiation and definition of vascular-targeted therapies. *Clin Cancer Res* 11:416–420, 2005
101. Siemann DW, Mercer E, Lepler S, Rojiani AM. Vascular targeting agents enhance chemotherapeutic agent activities in solid tumor therapy. *Int J Cancer* 99:1–6, 2002
102. Siim BG, Lee AE, Shalal-Zwain S, et al. Marked potentiation of the antitumor activity of chemotherapeutic drugs by the anti-vascular agent 5,6-dimethylxanthene-4-acetic acid (DMXAA). *Cancer Chemother Pharmacol* 51:43–52, 2003
103. Socinski MA, Novello S, Sanchez JM, et al. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 24(18S):7001, 2006
104. Strehlow K, Werner N, Berweiler J, et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 107:3059–3065, 2003

105. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE, et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res* 61:3369–3372, 2001
106. Tamura T, Minami H, Yamada Y, et al. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J Thoracic Oncol* 1:1002–1009, 2006
107. Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K, et al. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 62:7124–7129, 2002
108. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366:1527–1537, 2005
109. Tímár J, Döme B. Antiangiogenic drugs and tyrosine kinases. *Anticancer Agents Med Chem* 2008 (in press)
110. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 109:2058–2067, 2004
111. Vignaud JM, Marie B, Klein N, et al. The role of platelet-derived growth factor production by tumor-associated macrophages in tumor stroma formation in lung cancer. *Cancer Res* 54:5455–5463, 1994
112. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 62:4645–4655, 2002
113. Wierzbowska A, Robak T, Krawczynska A, et al. Circulating endothelial cells in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 75:492–497, 2005
114. Wilhelm SM, Carter M, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099–7109, 2004
115. 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* 10:145–147, 2004
116. Willett CG, Boucher Y, Duda DG, et al. Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 23:8136–8139, 2005
117. [www.oxigene.com/vascular/vascular.asp#ZYBRESTAT](http://www.oxigene.com/vascular/vascular.asp#ZYBRESTAT)
118. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349:427–434, 2003
119. Yee KW, Hagey A, Verstovsek S, et al. Phase 1 study of ABT-751, a novel microtubule inhibitor, in patients with refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 11:6615–6624, 2005
120. Yokoyama Y, Dhanabal M, Griffioen AW, et al. Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth. *Cancer Res* 60:2190–2196, 2000
121. Zhang H, Vakil V, Braunstein M, et al. Circulating endothelial progenitor cells in multiple myeloma: implications and significance. *Blood* 105:3286–3294, 2005
122. Zhang L, Chen J, Ke Y, et al. Expression of Placenta growth factor (PIGF) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and the clinical and prognostic significance. *World J Surg Oncol* 3:68, 2005
123. Zheng PP, Hop WC, Luijck TM, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells and circulating endothelial nitric oxide synthase in patients with gliomas. *Ann Neurol* 62:40–48, 2007