

A tumorindukált angiogenezis gátlásának lehetőségei: eredmények multi-target tirozinkináz-gátlókkal

Török Szilvia, Döme Balázs

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Tumorbiológiai Osztály, Budapest

A daganatok progressziójában kulcsszerepet játszó érhálózat túlélését és növekedését szabályozó legfontosabb jelátviteli utak a tirozinkináz aktivitású VEGF-, PDGF- és FGF-receptorokról indulnak. Az elmúlt évtizedben jelentős eredmények születtek receptor-tirozinkináz-inhibitorokkal (RTKI). A jelen tanulmányban az egyidejűleg több receptorra ható antiangiogén TKI-k hatásmódját hasonlítjuk össze, valamint összegezzük a rendelkezésre álló kísérletes eredményeket. Bár a multi-target RTKI-k használatáról szerzett tapasztalatok biztatóak, valamint néhányuk bevett részévé vált a klinikai gyakorlatnak, több velük kapcsolatos kérdés is megválaszolatlan. E gyógyszerek alkalmazásának optimalizálása, a megfelelő biomarker azonosítása és az angiogenezisben kettős szerepet betöltő PDGFR- és FGFR-jelátvitel további tanulmányozása mind a jövő kihívásai közé tartoznak. Magyar Onkológia 56:3-15, 2012

Kulcsszavak: angiogenezis, receptor-tirozinkináz-inhibitorok, VEGFR-, PDGFR-, FGFR-szignalizáció, érnormalizáció, antiangiogén terápia biomarkerei

Functional blood vasculature is essential for tumor progression. The main signalization pathways that play a key role in the survival and growth of tumor vessels originate from the VEGF-, PDGF- and FGF tyrosine kinase receptors. In the past decade, significant results have been published on receptor tyrosine kinase inhibitors (RTKIs). In this paper, the mechanisms of action and the results so far available of experimental and clinical studies on multi-target antiangiogenic TKIs are discussed. On the one hand, notable achievements have been made recently and these drugs are already used in clinical practice in some patient populations. On the other hand, the optimal combination and dosage of these drugs, selection of the appropriate biomarker and better understanding of the conflicting role of PDGFR and FGFR signaling in angiogenesis remain future challenges.

Török S, Döme B. Possibilities for inhibiting tumor-induced angiogenesis: results with multi-target tyrosine kinase inhibitors. Hungarian Oncology 56:3-15, 2012

Keywords: angiogenesis, receptor tyrosine kinase inhibitors, VEGFR-, PDGFR-, FGFR signalization, vessel normalization, biomarkers for antiangiogen therapy

BEVEZETÉS

Az angiogenezis (érújdonképződés) általánosan előforduló jelenség az emberi szervezetben. Leírták mind fiziológias, mind kóros folyamatok kapcsán, így a női nemi ciklus során, sebgyógyulás, gyulladás, ischaemia fennállásakor, valamint daganatos megbetegedésekben. Magát a kifejezést John Hunter angol sebész használta először 1787-ben, de ezután még több mint 100 évnek kellett eltelnie, míg a folyamatot tumorokban is széleskörűen tanulmányozni kezdték. Ezek a vizsgálatok az 1930–1940-es évekig leginkább a tumoros érhalózat morfológiájának megfigyelésére szorítkoztak. Később kísérletes tumorokban is vizsgálták a neovaszkularizációt, de a folyamat oka tisztázatlan maradt egészen 1971-ig, amikor Judah Folkman és kutatócsoportja kijelentette, hogy – amennyiben nem fejlesztenek új ereket – a tumorok 1–2 mm átmérőjű mérettartomány felett az elégtelen oxigén- és tápanyag-ellátottság miatt életképtelenné válnak. Feltételezték azonban, hogy a hipoxia hatására maguk a malignus sejtek választanak ki olyan anyagokat, amelyek az angiogenezis folyamatát serkentik, továbbá, hogy a daganatos erek és a tumorszövet közti aktív kommunikáció tartja fenn, illetve serkenti növekedésre a daganatos sejteket ellátó kapilláris hálózatot (24). A daganatok beereződésének több lehetséges mechanizmusa létezik. Ezek egymás jelenlétét nem kizáró, bizonyos esetekben párhuzamosan is megjelenő, sőt helyenként egymásra épülő folyamatok. Általában jellemző azonban, hogy a normális érhalózatotól mind felépítésben, mind funkcióban különböző ereket eredményeznek. A normális érhalózat felnőtt emberben általában nyugvó; a hosszú életidejű endothelsejtek jól definiált bazális membránon helyezkednek el, melyet simaizom- és pericyta-borítás stabilizál, az endothelcsövet pedig sejtkapcsoló struktúrák tartják össze. Az erek fennmaradását autokrin szignálok biztosítják, az oxigénszenzorok által indított jel pedig lehetővé teszi a megfelelő véráramlást. Ezzel szemben a tumoros erek esetében legtöbbször hiányos a pericyta- és simaizomsejt-borítás, a bazális membrán gyakran leépül, az endothelsejtek morfológiája megváltozik, a közöttük lévő sejt-sejt kapcsolatok gyengülnek, elvesznek (4). E változások hatására az erek kitágulnak, amely negatívan befolyásolja az adott érfelszín által ellátott daganatszövet arányát. A sejtkapcsolatok gyengülése az oxigénszenzorok ezeken keresztül közvetített jelének elvesztéséhez vezet, amely abnormális áramlást eredményez a tumoros érhalózatban. A bazális membrán hiányosságai miatt nemcsak a metasztatizáló daganatsejtek jutnak be könnyebben az érbe, de az erek hiperpermeabilitásának következtében megnövekedett intersticiális nyomást a csökkent nyirokér-funkció képtelen elvezetni. Mindezek hatására a tumorban rossz lesz az oxigénellátottság, mely nagy glikolitikus akti-

vitáshoz vezet annak érdekében, hogy a hiányos tápanyag-ellátottság és a viszonylag nagy tömegű daganat miatt kialakuló többlet energiaigényt és a szükséges építőanyagok mennyiségét fedezni lehessen. A daganat környezetében így kialakuló savas közeg tovább fokozza a daganatsejtek invazív és metasztatizáló képességét, egy ördögi kört alakítva ki (72). Mindezen változások egyértelművé teszik, hogy a daganatos erek célzása jelentős hatással lehet a tumor fennmaradásának gátlására és metasztatizáló képességének korlátozására. Ezt megfontolva az elmúlt évtizedekben jelentősen megnőtt az angiogenezissel, az antiangiogén ágensekkel foglalkozó fejlesztések és kutatások száma.

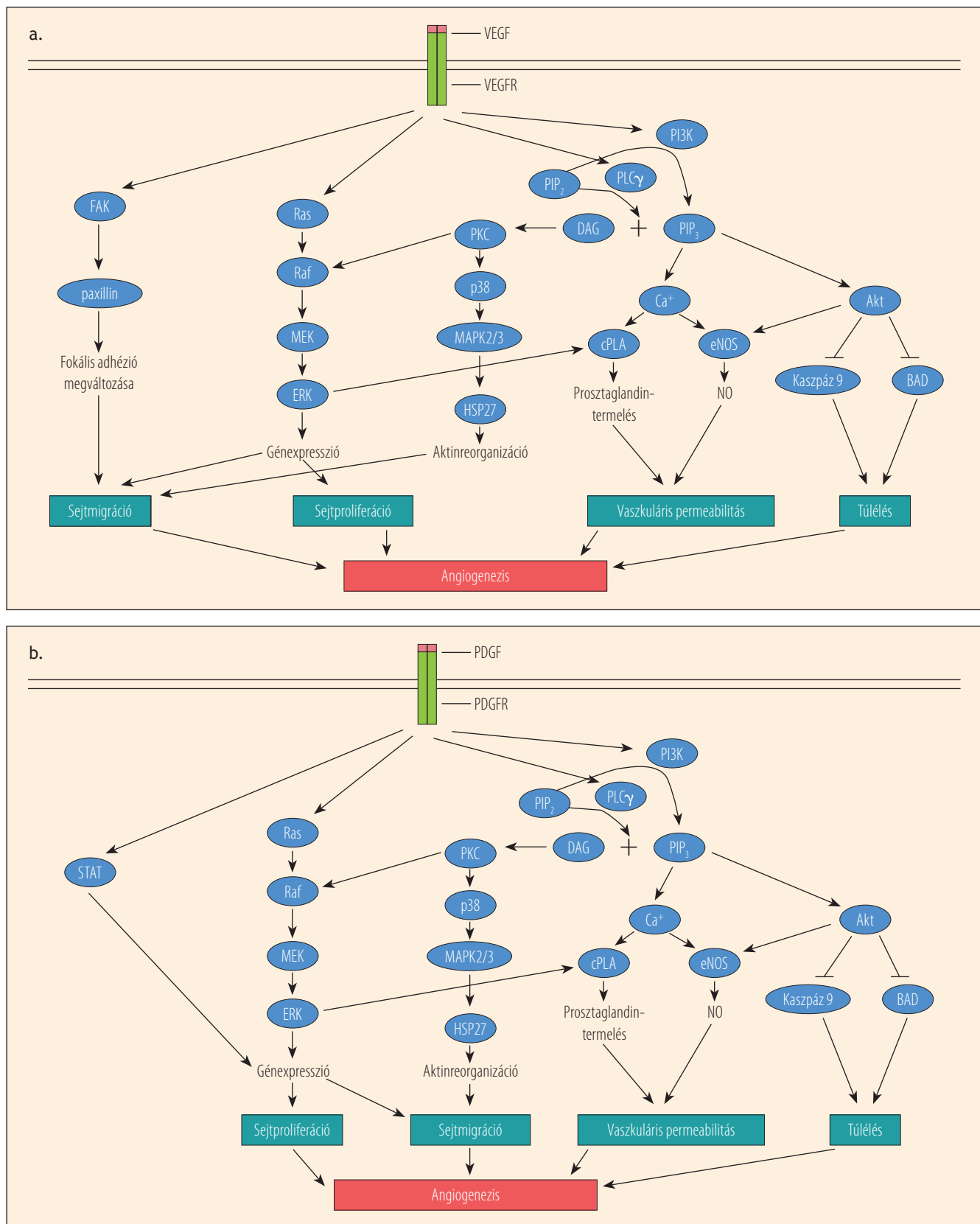
A FŐ ANGIOGÉN SZIGNALIZÁCIÓS ÚTVONALAK ISMERTETÉSE

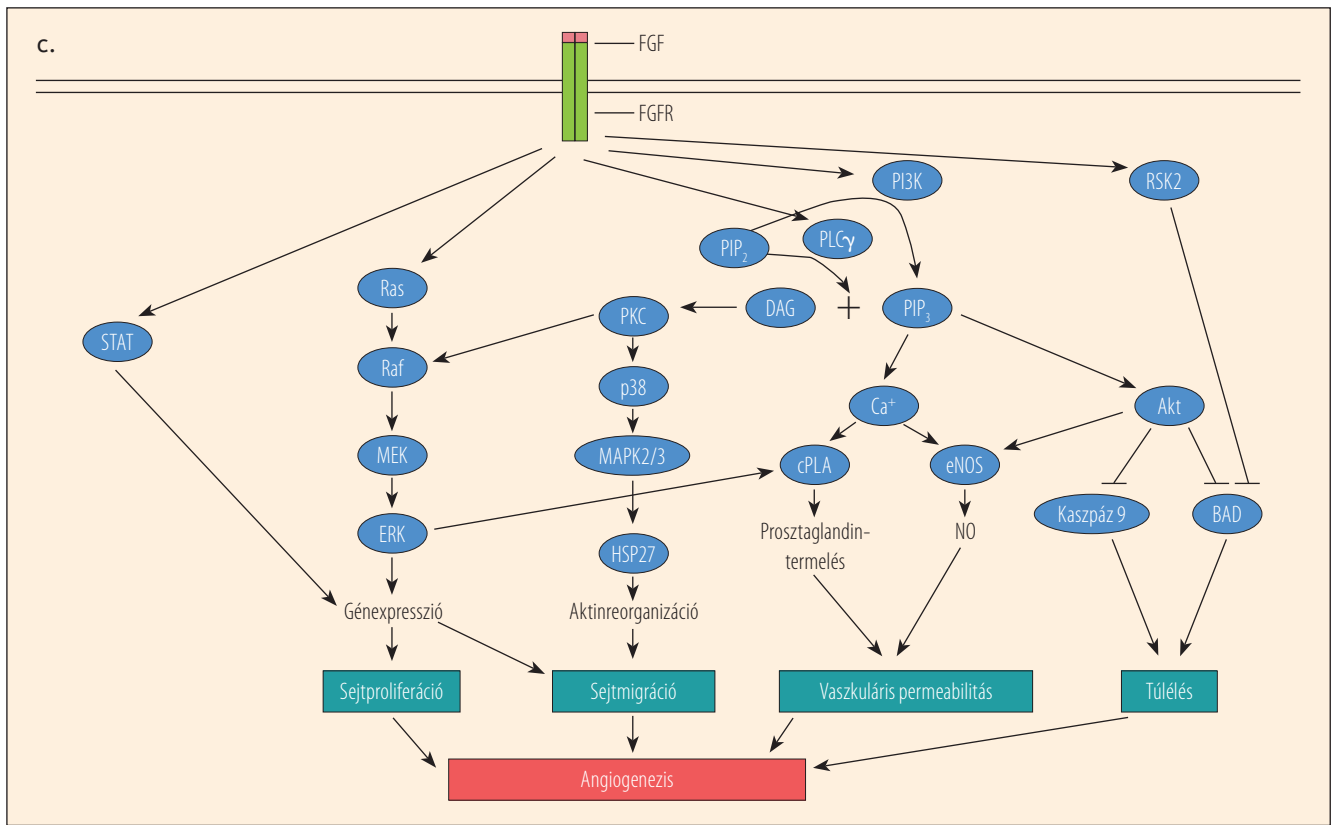
A daganatok növekedéséhez és metasztatizálódásához szükséges érképzés során számtalan angiogén faktor által indukált komplex folyamatsor játszódik le. A legfontosabb e szignalizációs utak közül a VEGF (vascular endothelial growth factor)-, a PDGF (platelet-derived growth factor)- és az FGF (fibroblast growth factor) jelátvitel, melyek nemcsak a már meglévő érhalózat fennmaradását és új erek képződését regulálják, de más molekulák aktiválásával hatnak az endothelsejtek túlélésére, proliferációjára és a tumor mikrokörnyezetének változásaira is, kulcsfontosságú szerepet töltve be a daganatos megbetegedés fennállásában.

VEGFR szignalizációs út vonal

A proangiogén molekulák közt a legfontosabb szerepet a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) családba tartozó molekulák játsszák. A családnak jelen ismereteink szerint emberben a következő tagjai vannak: VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, valamint a placenta növekedési faktor (PlGF)-1 és -2. E molekulák a következő receptorokhoz képesek kötődni: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) és VEGFR-3 (Flt-4). Ko-receptorként a neuropilin-1,-2 (NRP-1,-2), valamint a heparánszulfát ját-

1. ábra. Fő angiogén szignalizációs útvonalak: a. VEGFR-; b. PDGFR-; c. FGFR szignalizációs útvonal. BAD: BCL2-associated agonist of cell death, cPLA: citoplazmatikus foszfolipáz A, DAG: diacylglycerol, eNOS: endotheliális NO-szintáz, ERK: extracellulárisan szabályozott proteinkináz, FAK: fokális adhéziós kináz, HSP 27: hő sokkprotein 27, MAPK: mitogénaktivált proteinkináz, MEK: MAPK-kináz, NO: nitrogén-monoxid, PI3K: foszfatidilinozitol-3-kináz, PIP2: foszfatidilinozitol-4-,5-bisfoszfát, PIP3: foszfatidilinozitol-3-,4-,5-trisfoszfát, PKC: proteinkináz C, PLC-γ: foszfolipáz C gamma, RSK2: p90 riboszomális S6 proteinkináz 2, STAT: signal transducer and activator of transcription





szik szerepet az angiogenezis szabályozásában. A heman-giogenezist reguláló folyamatban a VEGFR-2/VEGF-A és kisebb mértékben a VEGF-C és -D kapcsolat létrejötte játszik fő szerepet. A VEGFR-2-höz kapcsolódó szignalizáció befolyásolható a szolubilis VEGFR-1 mennyiségének szabályozásával. Ez a receptor mintegy csapdaként képes megkötni növekedési faktorokat, így konkurálva a VEGFR-2-vel és gátolva az angiogenezis folyamatát. Mindemelllett a VEGFR-1 membránkötött formája képes megkötni a VEGF-A-t és -B-t és a PlGF-t, és így, bár kisebb hatékonysággal, de generálni az érújdonképződést (66). A ligand bekötődésének hatására a receptor dimerizálódik és különböző szignáltranszdukciós útvonalak aktiválásával szabályozza az angiogenezist (*1.a ábra*). A Ras/Raf/MEK/ERK útvonal aktiválása a génexpresszió szabályozásához és a sejtproliferációs ráta emelkedéséhez vezet. A jelátvitel a PI3K regulációjával Akt molekulán keresztül egyrészt a receptort expresszáló sejt túlélését segíti elő, másrészt az Akt a NOS aktiválásával a NO-szint növekedésén keresztül fokozhatja a permeabilitást. Ugyan-így a NO-szint regulálásán keresztül hat az aktivált VEGFR által indukált PLCγ expressziója az intracelluláris Ca²⁺-szint emelésével. A VEGFR-szignalizáció sejtmigrációra gyakorolt hatását a FAK és a p38 indukcióján keresztül éri el. Míg a FAK az adhéziót befolyásolja, a p38/MAPK-2,-3/

HSP-27 útvonal az aktinreorganizáció változtatásával járul hozzá a tumorsejtek migrációs kapacitásának növekedéséhez (39). A VEGFR-3 elsősorban a nyirokkapillárisokon található, így a receptor és a hozzá kapcsolódó VEGF-C és -D a limfangiogenezis szabályozója (66).

PDGFR szignalizációs útvonal

A PDGF (platelet-derived growth factor) család öt dimer ligandból áll: PDGF-AA, -BB, -CC, -DD és -AB (közülük a -CC és -DD proteolitikus hasítás eredményeként válik aktívvá). Ezek két receptorhoz, a PDGFR-α-hoz és PDGFR-β-hoz képesek kötődni, amelyek ennek hatására -αα, -ββ és -αβ dimerekké állnak össze. A PDGF/PDGFR szignalizáció lényege, hogy az érképződés és -túlélés számára elengedhetetlen sejt típusokat toboroznak. A sejtek PDGF-BB-kiválasztása aktiválja az érfal integritása számára nélkülözhetetlen PDGFR-β-expresszáló simaizomsejteket és pericytákat, amelyek az érfalat beborítva biztosítják az erek stabilitását (1). Mindezek mellett a tumorsejtek PDGF-AA-t szekretálnak, mely egyes stromasejt típusok aktiválását befolyásolva VEGF-termeléssel segíti elő az angiogenezist. A PDGF-receptorok fő jelátviteli útvonalai, a Raf/MEK/ERK szignalizáció, a STAT által indukált jelátvitel, a PI3K és a PLCγ útvonal szabályozzák a sejtek osztódási kapaci-

tását, túlélését és migrációját, valamint a vaszkuláris permeabilitást (35) (1.b ábra). Ráadásul a PDGFR-mediált fali sejtek toborzása az anti-VEGF terápiával szemben kialakított rezisztencia egy fő mechanizmusa, mivel a pericyták és simaizomsejtek lokálisan szintén képesek VEGF-szekréción, így téve az ér túlélését és az endothelsejtek proliferációját függetlenné a keringő VEGF szintjétől.

FGFR szignalizációs út vonal

Az FGF (fibroblast growth factor) család számos fehérjét tartalmaz, melyek az endothelsejteken lévő FGFR-1–4-hez való kötődés által vesznek részt az angiogenezis szabályozásában. Az FGF heparánszulfáthoz is képes kapcsolódni, ami egyrészt védi a ligandot a lebomlástól, másrészt segíti az FGF receptorhoz való kötődését. Az így aktivált receptor számos jelátviteli utat indít be (1.c ábra). A PLC γ -hoz való kötődés regulálja a PKC működését, ami hatással van mind az eNOS-aktivitásra, így az erek áteresztő képességére, mind a Ras/Raf/MEK/ERK útvonalra, amely a sejtosztódást befolyásolja. Ezt a jelátvitelt az FRS2 kötésén keresztül a Ras aktiválásával is szabályozhatja az FGF/FGFR komplex. Mindezek mellett a STAT célzásával egyes gének átíródásának mértékét is képes megváltoztatni, míg az RSK2 regulálása a sejtek túlélését segíti. A szignalizációs út vonal aktiválásával mind az endothelsejtek, mind a stroma sejteinek VEGF-expressziója megnövekszik és fokozódik az endothelsejt-proliferáció. Ráadásul az FGF a PDGF-hez hasonlóan részt vesz a myeloid sejtek toborzásában és az anti-VEGF terápiára adott rezisztencia kialakításában (70).

RECEPTOR-TIROZINKINÁZ-INHIBITOROK (RTKI) AZ ANTIANGIOGÉN TERÁPIÁBAN

Az érújdonképződés jelátvitelében kulcsfontosságú ligand-receptor kölcsönhatás gátlása széleskörűen vizsgált és alkalmazott stratégia lett az elmúlt évtizedekben. A szignalizációs út vonal három fő módon befolyásolható. A monoklonális antitestek a ligandhoz vagy a receptor extracelluláris részéhez kötődve akadályozzák meg a jelátvitelt. A szolubilis „trap”, csapda receptorok versengenek a szignalizációs utat elindító membránkötött receptorokkal, így neutralizálják az általuk megkötött ligandok angiogenezist generáló hatását. A harmadik módszer a jelátviteli út vonal membránkötött, TK doménnel rendelkező receptorainak gátlása. Ezek a receptorok növekedési faktorok kötése után dimerizálódnak, az intracelluláris oldalon foszforilálódnak, majd szignalizációs út vonal elindításával befolyásolják a sejt működését. Az RTKI-k a tirozinkináz domén módosításával akadályozzák a jelátvitelt. Az angiogenezis szabályozásában több RTK is kulcsfontosságú szerepet játszik, az általuk szabályozott jelátviteli molekulák között pedig aktív kölcsönhatás létezik.

Ennek eredményeképp az egyik molekula gátlása nem feltétlenül eredményez terápiás választ, hiszen a sejtek számos elkerülő mechanizmussal biztosíthatják az érújdonképződés számára elengedhetetlen molekulák aktiválását, a célgének átírását. A kutatás éppen ezért egyre inkább a multi-target TKI-k fejlesztésére fókuszál, amelyek több receptorra hatva, több út vonalat gátolnak, de nem azonos hatékonysággal. Az alábbiakban a legfontosabb TKI-kat ismertetjük.

Sorafenib (Bay 43-9006, Nexavar®, Bayer, Németország)

A sorafenibet eredetileg a c-Raf gátlására fejlesztették, de hatékonyan gátolja a VEGFR-2, -3, PDGFR- β , B-Raf, c-KIT és FLT-3 kinázokat is. Nagy mennyiségben alkalmazva FGFR-1-inhibíciót is kivált (71) (1. táblázat). Preklinikai modellekben a sorafenib antiproliferatív, antiangiogén és apoptózisgátló hatást mutatott (11). Egy fázis II vizsgálatban vesesejtes karcinómában a sorafenib monoterápiában hatékonynak bizonyult a placebo csoporttal szemben. 24 hét után a sorafenib-kezelést kapó páciensek 50%-a progressziómentes maradt, míg a placebo csoportban ez az arány pusztán 18% volt ($p=0,007$). A medián progressziómentes túlélés 24 hét volt az RTKI csoportban, míg a másik kar esetében 6 hét ($p=0,0087$) (55). A sorafenib jótékony hatása újabb bizonyítékot nyert a fázis II TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) vizsgálatban. Ebben a szisztémás kezelésen már átesett vesesejtes karcinómás betegek körében végzett kutatásban a 2005. januári adatok szerint a progressziómentes túlélés majdnem kétszeres volt a sorafenibet kapó csoportban, mint a placebo karban (5,5 vs. 2,8 hónap, $p<0,001$). A teljes túlélés tekintetében azonban nem eredményezett szignifikáns különbséget (17,8 hónap, szemben a placebo csoport 15,2 hónapjával, $p=0,146$), valószínűleg azért, mert a progressziómentes túlélésről kapott eredmények után a placebo csoport tagjai szabadon átválthattak sorafenib kezelésre, így ez az alcsoport csökkentette teljes túlélés tekintetében a karok közti különbséget (23). A páciensek 10%-ánál tapasztaltak részleges választ, 78%-nál pedig betegségstabilizációt. Ezen eredményekre alapozva az FDA engedélyezte a sorafenibet előrehaladott vesesejtes karcinómás betegeknél (77) (2. táblázat). A SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) vizsgálatban a hepatocelluláris karcinómás betegek progressziómentes túlélése hasonlóan alakult a TARGET vizsgálatban tapasztaltakhoz, azonban a sorafenib-monoterápia szignifikánsan javította a teljes túlélést a placebo csoporthoz képest (10,7 vs. 7,9 hónap, $p<0,001$). Nagyon alacsony volt azonban a relatív válaszadási ráta, a tumorok csupán 2%-a kisebbedett meg a kezelés hatására (42). Ezen eredményekre alapozva az FDA irreszekábilis hepatocelluláris karcinómában is engedélyezte a szert (77) (2. táblázat). A sorafenib-

1.táblázat. Az egyes RTKI-k hatékonysága (IC50 nM)

Célpont	Sorafenib	Sunitinib	Axitinib	Motesanib	Vatalanib	Vandetanib	Intedanib	Cediranib	Pazopanib
VEGFR-1			0,10	2,00	77,00	1600,00	34,00	5,00	10,00
VEGFR-2	15,00	9,00	0,20	3,00	37,00	40,00	21,00	<1	30,00
VEGFR-3	20,00			6,00	660,00	110,00	13,00	<3	47,00
PDGFR-α			5,00				59,00	36,00	71,00
PDGFR-β	57,00	8,00	1,60	84,00	580,00	1100	65,00	5,00	84,00
FGFR-1	580,00	830,00				3600,00	69,00	26,00	140,00
FGFR-2							37,00		
FGFR-3							108,00		130,00
B-Raf	22,00								
C-Raf	6,00								
c-KIT	68,00		1,70	8,00	730,00			2,00	74,00
EGFR						500,00		1600,00	
FLT-3	58,00						26,00		
RET		224,00		59,00					
Lck							16,00		
Lyn							195		
c-Fms					1400,00				146,00
c-Src							156,00	130,00	
Ref.	(71)	(37, 44)	(32)	(52)	(74)	(68)	(31)	(67)	(40)

kezelés fázis II vizsgálatok szerint klinikai haszonnal jár előrehaladott pajzsmirigyrákos betegek esetében is (28). Első vonalban NSCLC-s betegek körében a szer nem mutatkozott hatékonynak, ráadásul a sorafenibet kapó csoportban planocelluláris karcinómás páciensek között magasabb volt a mortalitási ráta a fázis III ESCAPE (Evaluation of Sorafenib, Carboplatin and Paclitaxel Efficacy in NSCLC) vizsgálatban paclitaxellel és carboplatinnal kombinálva (59). Előrehaladott tüdőrákok esetében azonban stabilizálta a betegséget (9). A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a magas vérnyomás mellett a hasmenés, a kéz-láb-szindróma és a rash voltak.

Sunitinib (SU11248, Sutent®, Pfizer, USA)

A sunitinib a VEGFR-2, a PDGFR-β és a RET által indukált útvonalakat gátolja hatékonyan (37) (1. táblázat). Antiangiogén, antiproliferatív és apoptotikus hatása egér xenograft modellekben nyert bizonyítást (44). Másodvonásban hatékonyan

bizonyult vesesejtes karcinómában, ahol az objektív választ 33%-ra, a medián progressziómentes túlélést 8,8 hónapra, és a medián teljes túlélést 23,9 hónapra növelte (48). Elsővonalbeli kezelésként a sunitinib hatékonyságát interferon-α-val vették össze metasztatikus vesesejtes karcinómában. Ebben a vizsgálatban a sunitinib jobbnak bizonyult a teljes túlélés tekintetében (26,4 vs. 21,8 hónap, $p=0,051$), míg a progressziómentes túlélés (11 hónap vs. 5 hónap) és az objektív válasz (47% vs. 12%) esetén szignifikánsan jobb eredményt hozott az interferon-α-kezeléshez képest (47). Ezen eredményekre alapozva az FDA engedélyezte a sunitinib használatát a vesesejtes karcinóma első- és másodvonalbeli kezelésekként (78) (2. táblázat). Imatinib-rezisztens GIST-es betegek között a sunitinib nagyfokú hatékonyságot mutatott a progresszióig eltelt idő tekintetében (27,3 vs. 6,4 hét, $p<0,0001$) a placebo csoporttal összevetve. A vizsgálat végső analizisekor a sunitinibet kapó páciensek több mint fele életben volt (16). Mivel a betegek itt is szabadon áttérhettek a placebo csoport-

ból az RTKI csoportba, így szignifikáns különbség a túlélés tekintetében nem mutatkozott, ám ha a statisztikai analízisben ezt a faktort is figyelembe vették, akkor erősen szignifikáns túlélési előnyt becsültek a sunitinibet kapó csoport javára (15). Erre alapozva a sunitinib a GIST kezelésében elfogadottá vált (78) (2. táblázat). 2011. május 20-án az FDA engedélyezte a sunitinibet a pancreas neuroendokrin tumorának kezelésére jól differenciált, irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tumoroknál (2. táblázat). Az engedély alapjául egy placebo-kontrollált klinikai vizsgálat szolgált, amelyben a sunitinibet kapó csoport progressziómentes túlélése 10,2 hónap volt szemben a másik karon tapasztalt 5,4 hónappal (78). A sunitinib hatékonyak és jól tolerálhatónak tűnik NSCLC-s betegek körében is (62). A kezelés fő mellékhatásai a fáradtság, a magas vérnyomás, a hányinger, a hasmenés és a mucositis voltak. Előfordult azonban mindezek mellett vérzés, neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, emelkedett lipáz- és amilázszint, hyponatraemia, hyperuricaemia és hyperbilirubinaemia is (47).

Axitinib (AG-013736, Pfizer, USA)

Az axitinib a VEGFR-1, -2, a PDGFR- α , - β , és a c-KIT kis molekulájú inhibitora (32) (1. táblázat). Egy fázis II vizsgálatban metasztatikus vesesejtes daganatos betegek körében az axitinib-kezelés 44%-os válaszadási rátát eredményezett. A progresszióig eltelt medián idő 15,7 hónap, míg a medián teljes túlélés 29,9 hónap volt (57). Jelenleg két klinikai vizsgálat zajlik, amelyben az axitinibet vetik össze a sorafenibbel előrehaladott vesesejtes daganatos betegek körében (NCT00678392, NCT00920816) (80). Az axitinib hatékonyak bizonyult fázis II vizsgálatban pajzsmirigyrákos betegeknél is, ahol a válaszadási ráta 30%, a medián progressziómentes túlélés pedig 18,1 hónap volt (12). Négyes stádiumú melanómás betegek körében 15,6%-os válaszadási rátát, 2,3 hónapos progressziómentes túlélést és 13 hónapos medián teljes túlélést

eredményezett, amennyiben a betegek diasztolés vérnyomása 90 Hgmm vagy alatti volt, míg az ez alatti csoportban pusztán 6,2 hónap volt ez az érték (25). Az axitinib-monoterápia hatékonyak bizonyult előrehaladott NSCLC-s betegek körében is, ahol a medián progressziómentes túlélést 4,9 hónapra, a medián teljes túlélést pedig 14,8 hónapra növelte (60). Kombinációban alkalmazva emelte a kemoterápiás szer hatékonyságát metasztatikus emlőrák (58) esetén, de hasnyálmirigyrákos páciensekben nem hozott szignifikáns klinikai hasznot a gemcitabin-monoterápiához képest (38). Az axitinib-terápia esetén fellépő leggyakoribb Grade 3/4 mellékhatások a magas vérnyomás, a gasztrointesztinális események, fáradtság, anorexia és hematológiai abnormalitások voltak.

Motesanib (AMG 706, Amgen, USA)

A motesanib az összes VEGFR-izofoma, a PDGFR- β , a c-KIT és a RET hatékony gátlója (52) (1. táblázat). Egy nem laphámrákos NSCLC-s betegek körében végzett fázis II vizsgálatban elsővonalbeli kezelésként vetették össze a motesanibot különböző dózisokban (125 mg/nap, „A” kar; 2x75 mg/nap, „B” kar) bevacizumabbal (15 mg/kg három hetente, C kar). Az objektív válasz 30%, 23% és 37% volt az egyes karokon. A medián progressziómentes túlélés tekintetében 7,7 hónap, 5,8 hónap és 8,3 hónap volt az eredmény. A medián teljes túlélés 14 hónap volt az A és a C kar esetében, míg 12,8 hónap a B karnál. A motesanibot kapó csoportokban több mellékhatás lépett fel (10). A szer ígéretes eredményeket hozott pajzsmirigyrákos betegek körében. Egy fázis II vizsgálatban előrehaladott, radiojód-rezisztens pajzsmirigyrákos betegek 14%-ánál észleltek részleges választ, 67%-uknál pedig stabilizálódott a betegség (61). Imatinib-rezisztens GIST-es betegek körében az objektív válasz 3%, a betegségstabilizáció 59% volt (7). Egy HER2-negatív, lokálisan kiújuló vagy metasztatikus emlőrákos betegek körében végzett fázis II vizsgálat sze-

2. táblázat. Az FDA által engedélyezett szerek

Alkalmazott szer	Engedélyezés dátuma	Tumortípus	Ref.
Sorafenib	2005. december 20.	előrehaladott vesesejtes karcinóma	(77)
Sunitinib	2006. január 26.	progreáló vagy imatinib-rezisztens GIST	(78)
Sunitinib	2006. január 26. (2007. február 2.)	előrehaladott vesesejtes karcinóma	(78)
Sorafenib	2007. november 16.	irreszekábilis hepatocelluláris karcinóma	(77)
Pazopanib	2009. október 19.	előrehaladott vesesejtes karcinóma	(76)
Vandetanib	2011. április 6.	irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus medulláris pajzsmirigyrák	(79)
Sunitinib	2011. május 20.	irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus jól differenciált PNET	(78)

rint a motesanib paclitaxellel kombinálva nem javított a betegek állapotán a bevacizumabot és paclitaxelt kapó csoporthoz képest (43). A vizsgálatokban legjelentősebb mellékhatásként hasmenés, fáradtság és magas vérnyomás lépett fel.

Vatalanib (PTK787/ZK222584, Novartis, Svájc)

A vatalanib a VEGFR-1, -2, -3 gátló molekulája, amely a PDGFR- β ellen is mutat csekély mértékű hatékonyságot (74) (1. táblázat). Egy rekurrens glioblasztómás betegeken végzett vizsgálatban a vatalanib a betegek 4%-ánál eredményezett részleges választ, 56%-ánál pedig stabil betegséget, míg 25%-uknál progrediált a daganat. Az MRI-vizsgálatok csökkent vaszkuláris permeabilitást és vérmennyiséget mutattak (13). Egy fázis II-es vizsgálatban a vatalanib-monoterápia NSCLC-s betegek körében hatékonynak és jól tolerálhatónak tűnt még napi kétszeres alkalmazásban is. IIIB/IV-es stádiumú, korábban platina-bázisú kemoterápiával kezelt NSCLC-s betegek 2%-a válaszolt részlegesen a kezelésre, 56%-uk esetében stabil betegség, 42%-uk esetében pedig progresszió volt megfigyelhető (27). Imatinib- és/vagy sunitinib-rezisztens GIST-es páciensek közül 4,4%-ban tapasztaltak részleges választ, 35,6%-ban pedig betegségstabilizációt (34). Egy metasztatikus melanómás betegek körében végzett fázis II vizsgálat szerint a vatalanib stabilizálta ugyan a betegséget (tumorkontrollráta: 35%), de objektív válasz csak egy páciensnél jelentkezett. Az 1,8 hónapos medián progressziómentes- és a 6,5 hónapos medián teljes túlélés elkeserítő eredménynek számított (14). Elsővonalban metasztatikus vastag- és végbélrákos betegek esetében sem a progressziómentes túlélés, sem a teljes túlélés tekintetében nem mutatott statisztikailag szignifikáns hatékonyságot, viszont ha a pácienseket az LDH-szint szerint csoportosították, akkor a progressziómentes túlélés tekintetében szignifikáns különbséget kaptak a magas LDH-szinttel rendelkező csoportban a vatalanib-kezelésben részesülők javára (13). A kezeléshez kötődő leggyakoribb toxicitások a gasztrointesztinális tünetek és a szédülés voltak, míg dózislimitáló faktorként a májenzimszint-emelkedés és a mélyvénás trombózis fordult elő (13, 27).

Vandetanib (ZactimaTM, ZD6474, AstraZeneca, Egyesült Királyság)

A vandetanib a VEGFR-2, -3, és az EGFR receptorok kis-molekulájú inhibitora. Preklinikai állatkísérletes modellekben tüdő-, emlő-, prosztata-, petefészek- és vastagbél-tumor xenograftok esetében antiangiogén, antiproliferatív és metasztatizásgátló hatással rendelkezett (68) (1. táblázat). Metasztatikus pajzsmirigyrákos betegek körében a vandetanib-kezelés a páciensek 20%-ánál részleges választ, 53%-ánál

pedig betegségstabilizációt eredményezett (69). 2011. április 6-án az FDA engedélyezte a vandetanib használatát meduláris pajzsmirigyrákos betegek körében, akik irreszekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus tumorról rendelkeznek (2. táblázat). Az engedély egy nemzetközi multicentrikus vizsgálat eredményein alapul, melyben a fent említett betegcsoport vandetanibot kapó kara szignifikáns előnyt mutatott progressziómentes túlélés tekintetében. A kezelésre adott objektív válasz 44% volt a vandetanib csoportban, míg csupán 1% a placebo karban. Szignifikáns különbség a teljes túlélésben nem volt tapasztalható (79). A vandetanib EGFR-gátló aktivítása miatt attraktív szernek tűnt NSCLC-s páciensek kezelésére, a klinikai eredmények azonban ellentmondásosak. Egy vizsgálatban platina-bázisú kemoterápia után másodvonalban hasonlították össze a vandetanibot gefitinibbel IIIB/IV stádiumú NSCLC-s páciensek körében. A progressziómentes túlélés 11 hét volt a vandetanibot kapó csoportban, szemben a gefitinib esetében észlelt 8,1 héttel. A betegség a vandetanibot kapó csoportban a páciensek 45%-ában kontrollálható volt, míg a gefitinibbel kezelték közt ez az arány 34%-nak bizonyult, bár a teljes túlélés tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség (49). Mind a ZODIAC (Zactima in combination with Docetaxel in non-small cell lung Cancer), mind a ZEAL (Zactima Efficacy with Alimta in Lung cancer) fázis III vizsgálatokban a vandetanibot kapó csoport hosszabb progressziómentes túléléssel rendelkezett, ami csak a ZODIAC vizsgálat esetében volt statisztikailag szignifikáns a kevesebb, 100 mg vandetanibot kapó csoportban. Előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-s páciensek körében sem a ZEST (Zactima Efficacy when Studied versus Tarceva), sem a ZEPHYR (Zactima Efficacy trial for NSCLC Patients with History of EGFR-TKI chemo-Resistance) vizsgálat nem mutatott klinikai hasznot a vandetanibot kapó csoport javára (46). Kissejtes tüdőrákos betegek körében a vandetanib nem mutatkozott hatékonyan. Egy fázis II vizsgálat szerint a progressziómentes túlélésben szinte semmi különbség nem mutatkozott a placebót kapó csoporthoz képest (2,7 vs. 2,8 hónap), és a teljes túlélés tekintetében sem volt szignifikáns különbség (3). A legfontosabb mellékhatásként hasmenést, rash kialakulását és QT idő megnyúlást jeleztek a vizsgálatok.

Intedanib (BIBF 1120/IMC1121B, VargatefTM, Boehringer Ingelheim, Németország)

Az intedanib egy multi-target TKI, amely a VEGFR-1, -2, -3, a PDGFR- α , - β , az FGFR-1, -2, -3 és az FLT-3 célzásával fejti ki hatását (1. táblázat). Preklinikai vizsgálatokban a BIBF 1120 szignifikánsan gátolta a tumornövekedést egér xenograft modellekben (31). Fázis I vizsgálatok bizonyítják, hogy a BIBF 1120 carboplatinnal és paclitaxellel (20), illetve pemetrexeddel kombinálva biztonságosan alkalmazható (22). Egy előrehaladott NSCLC-s betegek körében végzett

fázis II vizsgálatban a 0–1 PS-sel rendelkező betegek BIBF 1120 monoterápiája 11,6 hetes medián progressziómentes túlélést és 37,7 hetes medián teljes túlélést eredményezett. Az egész betegpopulációban (PS 0–2) ez az arány a PFS tekintetében 6,9 hét, a teljes túlélés esetén pedig 21,9 hét volt (56). Korábban már kezelt, előrehaladott petefészekrákos betegek esetében placeboval összevetve a BIBF 1120 36 hét után 16,3%-os progressziómentes túlélést mutatott, szemben a kontroll csoportban tapasztalt 5%-kal (41). A kezeléseknél kapcsán fellépő mellékhatások tolerálhatóak voltak, és főként gasztrointesztinális tünetek formájában jelentkeztek. Súlyosabb toxicitásként emelkedett ALT- és AST-szint, megnövekedett γ -glutamiltranszferáz-szint, hasmenés, hányinger, hányás, anorexia és fáradtság fordult elő. Érdekes módon a legtöbb RTKI-val ellentétben a BIBF 1120 alkalmazásakor nem volt jelentős a magas vérnyomás mellékhatásként való fellépése (56).

Cediranib (AZD2171, RecentinTM, AstraZeneca, Egyesült Királyság)

A cediranib hatékonyan gátolja a VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , - β , FGFR-1 és c-KIT receptorokat (67) (1. táblázat). Preklinikai vizsgálatok igazolták a cediranib antiangiogén és antitumor hatását xenograft modellekben (67). Egy fázis II vizsgálat biztató adatokat közölt a cediranib hatásáról rekurrens glioblasztómában. A vizsgálatban 6 hónap után a cediranibot kapott páciensek 25,8%-a volt progressziómentes, míg 56,7%-uk részleges választ produkált (5). Egy fázis II vizsgálat metasztatikus vesesejtes karcinómás betegek körében szignifikáns eredményt hozott a cediranibot kapó páciensek javára. A tumorkontrollráta 84% volt, a betegek 38%-a mutatott részleges választ a kezelésre. A medián PFS 8,7 hónap volt (64). Kevésbé biztató eredmények láttak napvilágot kismedullás tüdőrák tekintetében, ahol sem az objektív válasza, sem a progressziómentes túlélésre kifejtett hatásai nem hozták meg a várt eredményeket, ráadásul nehezen tolerálhatónak bizonyult (54). Hasonló eredményeket közöltek a cediranib hatékonyságát illetően NSCLC tekintetében (26). Bár az AZD2171 sok tumortípusban hatékonynak bizonyult, általában súlyos toxicitással járt a kezelés még az alacsonyabb, 30 mg dózisban is. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a magas vérnyomás, hasmenés és fáradtság voltak (5).

Pazopanib (GW786034, ArmalaTM, GlaxoSmithKline, USA)

A pazopanib a VEGFR-1, -2, -3, a PDGFR α , - β , az FGFR-1 és -3, valamint a c-KIT receptorokat célozza (40) (1. táblázat). Gátolja a VEGF-indukált endothelsejt-proliferációt in vitro és az angiogenezist in vivo, valamint egér modelleken antitumor hatást mutat (40). Egy fázis III vizsgálatban előrehaladott vesesejtes daganatos betegek körében a pazopanib

szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést a placebo csoporthoz képest (9,2 hónap vs. 4,2 hónap, $p < 0,0001$). Ez a jótékony hatás kifejezettebb volt a terápiát korábban még nem kapott betegek körében (11,1 hónap vs. 2,8 hónap). E biztató eredmények hatására az FDA engedélyezte a pazopanibot vesesejtes karcinómás betegek kezelésére (76) (2. táblázat). A szer hatékonyságán felbuzdulva két másik vizsgálat is indult: COMPARZ (Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma, NCT00720941) és PISCES (Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer, NCT01064310), melyekben a pazopanib hatékonyságát vetik össze a sunitinibével vesesejtes karcinómás betegekben (80). Egy korábban még nem kezelt korai stádiumú NSCLC-s páciensek körében végzett kísérletben a betegek 86%-ánál tapasztaltak tumorméret-csökkenést a kezelés hatására (2). Előrehaladott, metasztatikus pajzsmirigyrákos betegek körében a szer alkalmazása szintén ígéretesnek bizonyult. A betegek mintegy fele reagált kedvezően a kezelésre, bár majdnem ugyanennyinél dóziscsökkentésre volt szükség a fellépő mellékhatások miatt (8). Előrehaladott emlőrákos betegek körében a páciensek több mint felénél (55%) betegségsztabilizáció volt megfigyelhető a pazopanib-kezelés hatására, míg 5% részleges választ mutatott és 35% progrediált (65). Bár rekurrens glioblasztómás betegek körében nem jelentkezett szignifikáns javulás a progressziómentes túlélés tekintetében, in situ biológiai aktivitása kimutatható volt (33). A kezeléseknél kapcsán fellépő legfőbb toxicitás a májenzimek (ALT, AST) szintjének növekedése, a magas vérnyomás, a fáradtság és a hasmenés voltak.

A biztató preklinikai vizsgálatok után a brivanib alinate (BMS-582664, Bristol-Myers Squibb, USA) és a dovitinib lactate (TKI258/CHIR-258, Novartis, Svájc) klinikai fázisban való tesztelése is folyamatban van (80).

AZ RTKI-TERÁPIA ALKALMAZÁSÁNAK ELŐNYEI ÉS HÁTRÁNYAI

Mint az egyes szerek ismertetésénél láttuk, az angiogenezis-inhibitorok legkifejezettebben a progressziómentes túlélésre hatnak, hiszen a kezeléseknél közötti időtartamban a tumoros érhálózat újra növekedésnek indulhat. Az anti-VEGF terápiára a daganatok jó része ugyanakkor belső rezisztenciával rendelkezik, vagy a kezelés hatására másodlagos rezisztenciát alakít ki. Ráadásul az érnormálizáció egér xenograft vizsgálatok alapján önmagában nem képes csökkenteni a tumorok növekedését (36). Bár a kezeléssel szembeni ellenállás valószínűségét jelentősen csökkentik a multi-target TKI-k, mégis logikusnak tűnik ezen ágen-

sek kombinációban való alkalmazása, mivel érnormalizáló hatásuk miatt a kemo-, radioterápia előtt adva javíthatják a tumorhoz eljutni képes sugár- vagy kemoterápiás ágens hatékonyságát (73). Az egyéb célzott terápiás szerekkel való kombinációnak két útja lehetséges. A vertikális kombináció esetén egyazon útvonalat több ponton támadunk, mint például a VEGF-útvonal célzása ligand- és receptorszinten bevacizumabbal és sunitinibbel. A horizontális kombináció esetén nem egymástól downstream elhelyezkedő célpontokat támadunk, hanem egymás melletti, sokszor átfedő funkcióval rendelkező molekulákat. Ebbe a csoportba tartoznak maguk a multi-target RTKI-k is, valamint két TKI párhuzamos alkalmazása, pl. NSCLC-s páciensek körében a sorafenib, gefitinib kombináció. Míg a vertikális gátlás előnye, hogy egy útvonalat szinte teljesen blokkolunk, a többi útvonal aktiválásával még elkerülő mechanizmusok léphetnek életbe. A horizontális inhibíció során az elkerülő mechanizmusokat is csökkenteni tudjuk, azonban a különböző RTKI-k alkalmazásánál mindenképpen megfontolandó, hogy legtöbbjük a PDGFR és az FGFR tirozinkináz domén gátlásával nemcsak a VEGF angiogenezist indukáló hatását csökkenti, de a fali sejtek funkciójának egyidejű inhibíciójával abnormális ereket eredményezhet. Így az anti-PDGF, anti-FGF hatással rendelkező TKI-k érnormalizációs hatása kétséges, sőt, elképzelhető, hogy éppen gátolják a szimultán adott kemoterápia hatékonyságát. A célzott terápiák kombinálásánál szintén problémaként léphet fel a hasonló típusú toxicitások megnövekedett mennyisége. Bár e terápiáknak viszonylagosan jól megjósolható és tolerálható „on-target” (a VEGF-szignalizáció gátlásából várhatóan következő) mellékhatásuk van, mint a magas vérnyomás, proteinuria, a vérképben bekövetkezett változások és bizonyos fokú vérzések a test különböző részein, jelentős számban lépnek fel a kezelés tényleges mellékhatásaként nem várt események, „off-target” mellékhatások is, amelyek főként gasztrointesztinális tünetek formájában jelentkeznek. Azonos típusú mellékhatásokat okozó szerek kombinálása a kezelés leállítását vonhatja maga után a szervezet számára tolerálhatatlan toxicitás miatt.

A beteg számára szintén lényeges, hogy az RTKI-k orálisan alkalmazható szerek, és így jóval kényelmesebbé teszik a kezelést a páciensek számára.

AZ ANTIANGIOGÉN TERÁPIA BIOMARKEREI

Az antiangiogén hatású TKI-k új, izgalmas gyógyszer-csoport a klinikai onkológiában. Eddigi tapasztalataink szerint ugyanakkor sok beteg nem, vagy alig reagál a kezelésekre. Szükséges ezért a klinikum számára olyan biomarkerek azonosítása melyek segítik: 1./ megjósolni a betegek válasz-készségét és a daganat reagálását; 2./ az alkalmazott szer dózisának és pontos

alkalmazási protokolljának optimalizálását; 3./ detektálni az adott gyógyszerrel szembeni intrinzik vagy szerzett rezisztencia meglétét; 4./ az egyes adverbz hatásokkal szemben különösen érzékeny betegcsoportok azonosítását; 5./ a gyógyszerfejlesztések költséghatékonyabbá tételét. E potenciális biomarkerek közé tartozik a tumor szövettana, amely bizonyos esetekben kizárhatja az adott szer alkalmazásának lehetőségét a fellépő igen jelentős toxicitás miatt. Az angiogenezis biomarkereként használt molekulák közé tartoznak egyes érképződést serkentő citokinek. Bár az ebből a módszerből származó eredmények értékelését komplikálják a vérlemezkékből felszabaduló angiogén növekedési faktorok, mégis a fehérjemeghatározás könnyű metodikája miatt klinikai vizsgálatok zajlanak a különböző angiogén citokinek szintjének mérésére daganatos betegek perifériás véréből. E molekulák mennyiségének kezelés előtti meghatározása segíthet annak eldöntésében, hogy a szervezet fog-e reagálni a terápiára. NSCLC-s betegek körében összefüggést tapasztaltak bizonyos VEGF-izomformák és az RTKI-kezelés utáni túlélés között. A pazopanib-terápiára adott választ egy tanulmány szerint igen erőteljesen befolyásolta a szolubilis VEGFR-2 szintje (50). Hasonló eredmények születtek I–III stádiumú NSCLC-s betegek körében a PDGF-B és PDGFR- α vonatkozásában (18). Egy másik, kolorektális daganatos betegek körében elvégzett vizsgálatban a plazma VEGF-A- és bFGF-szintjének dózisfüggő emelkedését írták le az első ciklus vatalanib beadása után (19). Hanrahan és kollégái 35 plazma-biomarker analízisét végezték el vandetanibot, kemoterápiát és vandetanib+kemoterápiát kapott betegek körében. Az eredmények azt mutatták, hogy a VEGF-szint emelkedése megnövekedett progresszióval jár együtt vandetanib-monoterápia esetén, míg az intracelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) szintjének növekedése csökkentette a progresszió valószínűségét (29).

Az antivaszkuláris célzott terápiák legígéretesebb biomarkerei a keringő endotheliális progenitor sejtek (EPC-k) és az érett, levált, keringő endothelsejtek (CEC, circulating endothelial cell). Daganatos rágcsló-modellekben az EPC/CEC-szintek korreláltak a daganat méretével, ill. az antiangiogén terápia hatékonyságával (17). Az EPC/CEC-szintek meghatározásának technikáját már kipróbálták a klinikumban is. Metasztatikus, imatinib-rezisztens GIST-es betegek körében azt találták, hogy amennyiben a kezelés hatékony volt, úgy szignifikánsan nagyobb emelkedés következett be a CEC-szintben (51). Egy glioblasztómás betegek körében végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a CEC-szám nő, ha a tumor nem reagál a kezelésre, az EPC-szám pedig emelkedik, ha a kezelés közti szünetekben progresszió lép fel (6).

Az antivaszkuláris kezelés hatékonyságának képalkotó technikákkal történő mérése egyrészt a tumorkapillárisok direkt ábrázolásával (a tumor vaszkularizációjában szerepet játszó citokinek és receptorok megjelenítésével),

másrészt a célzott kezelés eredményességének indirekt megjelenítésével (az anatómiai struktúrák és a vérátáramlás változásainak követésével) lehetséges (53). Kevés kivételtől eltekintve a klinikumban az érhalózat ábrázolása elsősorban indirekt technikákkal folyik, így a kontraszt-halmozás, a vérmennyiség és az oxigénszaturáció mérésével, CT, MRI, PET és SPECT segítségével. Egy vizsgálat felvetette, hogy a keringő biomarkerek, mint pl. a kollagén IV kombinálása MRI-vel lehetővé tenné egy úgynevezett vaszkuláris normalizációs index megalkotását, ami cediranibbel kezelt agyi tumoros betegek esetében utalhat a páciensek túlélési esélyére (63).

Tekintetbe véve a gyulladásos kemokinek potenciális hatását az antiangiogén terápiával szemben kialakított rezisztenciára, e molekulák is prediktív biomarkerként vehetők számításba. Eddigi megfigyelések alapján az IL-6 és -8, illetve az SDF-1- α mutatott összefüggést az anti-VEGF terápia melletti progresszióval (45, 75). Bizonyos „on-target” toxicitások mértéke, mint a magas vérnyomás, szintén előre jelezheti a kezelés hatékonyságát (25). A megfelelő biomarkerek kiválasztása bonyolult feladat, de elengedhetetlenül szükséges részben az RTK-k még mindig nem teljes mértékben ismert hatásmechanizmusa miatt, részben mivel a VEGF-gátló illetve érnormalizáló hatás nem feltétlenül mérhető a RECIST kritériumok alapján. Ráadásul az antivaszkuláris szerek nagy dózisa csak átmeneti választ generálhat a kezelésre, amely később összetett toxicitásokhoz és még agresszívebb tumorok kialakulásához vezethet (21). Összegezve tehát a TKI-kezelések hatásának ez a hihetetlen komplexitása előrevetíti, hogy a jó predikcióhoz több biomarker együttes használatára lesz szükség, egyenként vizsgálva a szereket a különböző típusú tumoroknál.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az RTKI-terápia egyre nagyobb teret hódít a klinikai gyakorlatban. A VEGFR-szignalizáció gátlása mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a multi-target TKI-k, melyekkel csökkenthető a kezelésre létrejövő rezisztencia mértéke. Bár az antiangiogén szerek több betegcsoportban is hatékonyak bizonyultak, alkalmazásukat korlátozhatja a több útvonal gátlásával együttjáró emelkedett toxicitás. A PDGFR- és az FGFR-jelátvitel gátlásával együtt jár a normálisan funkcionáló erek számára elengedhetetlen pericyták és simaizomsejtek számának csökkenése, amely – az érnormalizáció hatásának kiiktatásával – gátolhatja a terápiára adott válasz kialakulását. A jövő kihívásai közé tartozik az angiogenezis mechanizmusának behatóbb megismerése mellett a megfelelő biomarkerek kiválasztása is, mellyel a terápiára adott válasz könnyebben megjósolható.

IRODALOM

1. Abramsson A, Lindblom P, Betsholtz C. Endothelial and nonendothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors. *J Clin Invest* 112:1142–1151, 2003
2. Altorki N, Lane ME, Bauer T, et al. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naïve patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3131–3137, 2010
3. Arnold AM, Seymour L, Smylie M, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *J Clin Oncol* 25:4278–4284, 2007
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. Batchelor TT, Duda DG, Di Tomaso E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:2817–2823, 2010
6. Batchelor TT, Sorensen AG, Di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 11:83–95, 2007
7. Benjamin RS, Schoffski P, Hartmann JT, et al. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 68:69–77, 2010
8. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 11:962–972, 2010
9. Blumenschein GR, Jr, Gatzemeier U, Fossella F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:4274–4280, 2009
10. Blumenschein GR, Kabbavar FF, Menon H, et al. Randomized, open-label phase II study of motesanib or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin (P/C) for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28(Suppl): abstr 7528, 2010
11. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 59:561–574, 2007
12. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708–4713, 2008
13. Conrad C, Friedman H, Reardon D, et al. A phase I/II trial of single-agent PTK 787/ZK 222584 (PTK/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Oncol* 22(Suppl):1512, 2004
14. Cook N, Basu B, Biswas S, et al. A phase 2 study of vatalanib in metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer* 46:2671–2673, 2010
15. Demetri GD, Huang X, Garrett CR, et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *J Clin Oncol* 26(Suppl): abstr 10524, 2008
16. Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1329–1338, 2006
17. Dome B, Dobos J, Tóvári J, et al. Circulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells: characterization, mobilization, and therapeutic considerations in malignant disease. *Cytometry A* 73:186–193, 2008

18. Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, et al. Prognostic impact of platelet-derived growth factors in non-small cell lung cancer tumor and stromal cells. *J Thorac Oncol* 3:963–970, 2008
19. 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
20. Du Bois A, Huober J, Stopfer P, et al. A phase I open-label dose-escalation study of oral BIBF 1120 combined with standard paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gynecological malignancies. *Ann Oncol* 21:370–375, 2010
21. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 15:232–239, 2009
22. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 16:2881–2889, 2010
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27:3312–3318, 2009
24. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 133:275–288, 1971
25. Fruehauf JP, Lutzky J, McDermott DF, et al. Axitinib (AG-013736) in patients with metastatic melanoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 26(Suppl): abstr 9006, 2008
26. Gadgil SM, Wozniak A, Edelman MJ, et al. Cediranib, a VEGF receptor 1, 2, and 3 inhibitor, and pemetrexed in patients (pts) with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27(Suppl): abstr e19007, 2009
27. Gauler TC, Besse B, Meric JB, et al. Phase II open-label study to investigate efficacy and safety of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) orally administered once daily or twice daily at 1,250 mg as second-line monotherapy in patients (pts) with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27(Suppl): abstr 7541, 2007
28. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714–4719, 2008
29. Hanrahan EO, Lin HY, Kim ES, et al. Distinct patterns of cytokine and angiogenic factor modulation and markers of benefit for vandetanib and/or chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:193–201, 2010
30. Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:1997–2003, 2011
31. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 68:4774–4782, 2008
32. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 14:7272–7283, 2008
33. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol* 12:855–861, 2010
34. Joensuu H, De Braud F, Grignani G, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer* 104:1686–1690, 2011
35. Jurek A, Heldin CH, Lennartsson J. Platelet-derived growth factor-induced signaling pathways interconnect to regulate the temporal pattern of Erk1/2 phosphorylation. *Cell Signal* 23:280–287, 2010
36. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 27:2542–2552, 2009
37. Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4070–4076, 2006
38. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:256–262, 2011
39. Koch S, Tugues S, Li X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J* 437:169–183, 2011
40. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multi-kinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 6:2012–2021, 2007
41. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29:3798–3804, 2011
42. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390, 2008
43. Martin M, Roche H, Pinter T, et al. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 12:369–376, 2011
44. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 9:327–337, 2003
45. Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, et al. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1 α -deficient colon cancer cells. *Nat Med* 11:992–997, 2005
46. Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist* 14:378–390, 2009
47. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584–3590, 2009
48. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 178:1883–1887, 2007
49. Natale RB, Bodkin D, Govindan R, et al. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase II study. *J Clin Oncol* 27:2523–2529, 2009
50. Nikolinakos P, Altorki N, Guarino M, et al. Analyses of plasma cytokine/angiogenic factors (C/AFs) profile during preoperative treatment with pazopanib (GW786034) in early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(Suppl): abstr 7568, 2008
51. Norden-Zfoni A, Desai J, Manola J, et al. Blood-based biomarkers of SU11248 activity and clinical outcome in patients with metastatic imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res* 13:2643–2650, 2007
52. Polverino A, Coxon A, Starnes C, et al. AMG 706, an oral, multitargeted kinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor,

platelet-derived growth factor, and kit receptors, potentially inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res* 66:8715–8721, 2006

53. Provenziale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *Am J Roentgenol* 188:11–23, 2007

54. Ramalingam SS, Belani CP, Mack PC, et al. Phase II study of cediranib (AZD 2171), an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor, for second-line therapy of small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1279–1284, 2010

55. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:2505–2512, 2006

56. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22:1374–1381, 2011

57. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 8:975–984, 2007

58. Rugo HS, Stopeck A, Joy AA, et al. A randomized, double-blind phase II study of the oral tyrosine kinase inhibitor (TKI) axitinib (AG-013736) in combination with docetaxel (DOC) compared to DOC plus placebo (PL) in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (Suppl)*: 1003, 2007

59. Scagliotti G, Novello S, Von Pawel J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21:1835–1842, 2010

60. Schiller JH, Larson T, Ou SH, et al. Efficacy and safety of axitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 27:3836–3841, 2009

61. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 359:31–42, 2008

62. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:650–656, 2008

63. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, et al. A „vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 69:5296–5300, 2009

64. Sridhar S, Mackenzie MJ, Hotte SJ, et al. Activity of cediranib (AZD2171) in patients (pts) with previously untreated metastatic renal cell cancer (RCC). A phase II trial of the PMH Consortium. *J Clin Oncol* 26(Suppl): abstr 5047, 2008

65. Taylor SK, Chia S, Dent S, et al. A phase II study of pazopanib in patients with recurrent or metastatic invasive breast carcinoma: a trial of the Princess Margaret Hospital phase II consortium. *Oncologist* 15: 810–818, 2010

66. Tugues S, Koch S, Gualandi L, et al. Vascular endothelial growth factors and receptors: Anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Asp Med* 32 Special Issue: SI 88–111, 2011

67. Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, et al. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Cancer Res* 65:4389–4400, 2005

68. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 62:4645–4655, 2002

69. Wells SA, Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28:767–772, 2010

70. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM, et al. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J* 437:199–213, 2011

71. Wilhelm SM, Carter C, 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

72. Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 11:393–410, 2011

73. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 6:553–563, 2004

74. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 60:2178–2189, 2000

75. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 27:3027–3035, 2009

76. www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-pazopanibhydrochloride

77. www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-sorafenib-tosylate

78. www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-sunitinib-malate

79. www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-vandetanib

80. www.clinicaltrials.gov