

ANGIOGENESE OG KREFTBEHANDLING

5.årsoppgave i Stadium III - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Marie Helene Jørgensen, med. k-03

Veileder Sigve Andersen

Konstituert overlege / stipendiat, UNN HF

Tromsø, 14.09.2008

Innholdsfortegnelse

RESYMÈ	3
1. INTRODUKSJON	5
2. MATERIALE OG METODE	8
3. RESULTATER	9
3.1 Historie.....	9
3.2 Fysiologisk angiogenese.....	9
3.3 Patologisk angiogenese.....	11
3.4 Celler involvert i angiogenese.....	14
3.5 Signalmolekyler involvert i angiogenese.....	16
3.5.1 Proangiogene faktorer.....	18
3.5.2 Antiangiogene faktorer.....	21
3.6 Terapeutiske potensialer.....	22
3.7 Terapeutiske begrensninger.....	23
3.8 Eksisterende antiangiogen behandling.....	26
4. DISKUSJON OG KONKLUSJON	28
Litteratur	30

Resymè

Angiogenese er danning av nye blodkar fra eksisterende blodkar. Angiogenese er et essensielt fysiologisk fenomen, men er også et essensielt utviklingstrinn for kreftsykdom. Angiogenese ble av Hanahan og Weinberg foreslått som en av de seks essensielle kjennetegn ved kreftsykdom (1;57-58).

De samme molekylene er involvert i normal og patologisk angiogenese. Molekylene er ligander som virker via binding til reseptorer på målceller. Ligandene virker autokrint (på cellen selv), parakrint (på nærliggende celler) eller juxtakrint (intercellulært).

Kreftceller utvikles etter flere molekylære og morfologiske forandringer, og angiogenese er et tidlig utviklingstrinn ved kreftsykdom. I kreftsvulster er balansen mellom celleproliferasjon og apoptose/nekrose avhengig av tumorens evne til å indusere angiogenese, for å sikre oksygen og næring til de maligne cellene. Tumorangiogenese er nødvendig for vekst, invasjon og metastasering (1;63-64).

Promotering av karnyvekst kan teoretisk benyttes i behandlingen av iskemiske sykdommer, for eksempel i hjertemedisin. På den annen side kan hemming av angiogenese være nyttig i behandlingen av kreft og andre sykdommer med patologisk angiogenese. Forståelsen av at tumorvekst avhenger av blodforsyning, har ført til utviklingen av nye behandlingsmuligheter hvor man benytter målrettede molekyler for å hemme angiogenese.

De siste årene har det vært stor fremgang i forskning på og behandling av kreft, og de første

antiangiogene medisiner er i rutinemessig bruk. Medikamentgruppene som benyttes har ulike egenskaper og angrepspunkter. Selv om mange antiangiogene legemidler ikke har funnet sin endelige plass ved behandling av kreftsykdom, har kombinasjonen med tradisjonell kreftbehandling, som kjemoterapi og strålebehandling, vist seg lovende for flere typer kreft.

1. Introduksjon

Kreft er en fellesbetegnelse på sykdommer som skyldes ukontrollert cellevekst eller celledeling. Kreftcellene kan utvikle seg til kreftsvulster, og oppstå i alle deler av kroppen. Kreftsykdom skyldes både arveanlegg, alder og forskjellige miljøfaktorer. I 2006 fikk 24 488 personer kreft i Norge, en insidens som er stadig økende, blant annet på grunn av befolkningsvekst og høyere levealder. Omtrent 10 500 dør av kreft hvert år, og cirka 6000 av disse dør innen ett år fra diagnositidspunktet. Kreft i prostata, bryst, tykktarm og lunger er de vanligste kreftformene (2).

23. desember 1971 undertegnet president Nixon, som var president i USA på det tidspunktet "the National Cancer Act", og startet programmet "to war on cancer". Målet var å finne en kur for kreftsykdommer innen ett tiår. Dette har som kjent ikke lyktes og skyldes i stor grad kompleksiteten i de mekanismer som er involvert i kreftsykdom (3).

Det er foreslått 6 essensielle forandringer i cellefysiologi som kollektivt fører mot maligne tilstander (Figur 1). Forandringene er tilstede i de fleste, om ikke alle, kreftformer. Det er snakk om celler som har oppnådd evne til å unngå programmert celledød (apoptose), er selvforsynt på vekstfaktorer, ikke lenger er sensitive for veksthemmende signaler, har uhemmet replikasjonspotensial, evner vevsinvasjon og metastase, samt celler som vedlikeholder angiogenese (1;57-58).

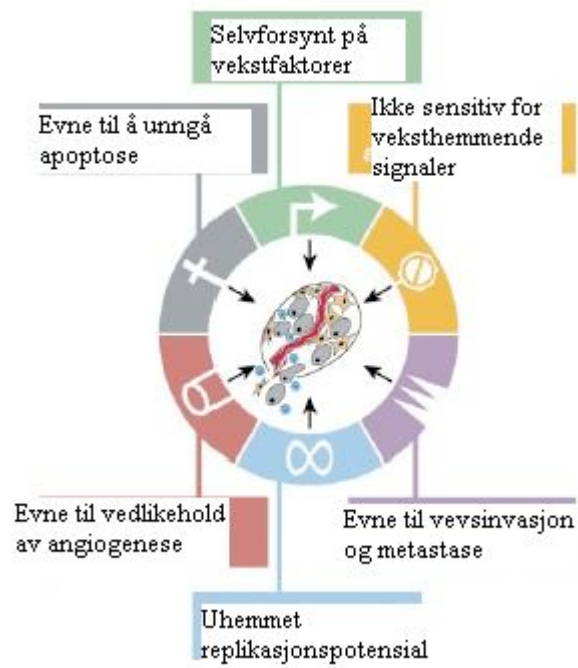
Angiogenese er nydanning av blodkar ut i fra eksisterende blodkar. Fenomenet oppstår oftest ved økt oksygenbehov i voksende vev og ved inflammasjon. Prosessen styres av en rekke proangiogene og antiangiogene faktorer. Andre ord som ofte brukes på fenomenet er

neovaskularisering og karnydanning. Begrepet må imidlertid holdes adskilt fra dannelsen av de første blodkar i embryogenesen, som går under navnet *vaskulogenesen*.

De mest kjente signalmolekylene som induserer kardanning er *vaskulær endotelial vekstfaktor* (VEGF), *basisk fibroblast vekstfaktor* (bFGF), *angiogenin*, *hepatocyt vekstfaktor* (HGF), *transformerende vekstfaktor* (TGF), *angiopoietiner* (Ang-1 og Ang-2), *platederivert vekstfaktor* (PDGF), *cyclooxygenase* (COX-2), *nitromonoksid* (NO), *epidermal vekstfaktor* (EGF), *erythropoietin* (EPO), *heregulin* (HRG), *interleukin* (IL-6 og 8), *placental vekstfaktor* (PIGF) og *tumor nekrosefaktor* (TNF) (4;21).

Dette litteraturstudiet vil forsøke å gi svar på hva angiogenese er, samt hvilke celler og signalmolekyler som er involvert. Litteraturstudiet vil fokusere på angiogenese ved kreftsykdom, hvilke terapeutiske muligheter og begrensninger hemming av angiogenese medfører, samt den eksisterende antiangiogene behandling.

Fig.1: Kreftcellers tilegnede egenskaper [adaptert fra Hanahan et al, 2000].



2. Materiale og metode

Materiale er aktuell litteratur som omhandler angiogenese og onkologi. Litteraturen er skaffet til veie gjennom systematisk søk i PubMed (5) og i Tidsskrift for Den norske legeförenings (6) interne søkemotor. Søkene i PubMed ble gjort ved søkeordene *angiogenesis + cancer* med begrensning til *reviews*, som per 02.09.08 gav 5458 treff. I samarbeid med veileder ble det gjort et utvalg av de mest relevante oversiktsartiklene fra internasjonalt anerkjente tidsskrifter. I tillegg er epidemiologidata om kreft i Norge hentet fra kreftregisterets publikasjoner. Informasjon om pågående studier er hentet fra www.clinicaltrials.gov. Kilder er for øvrig spesifisert i referanselisten.

3. Resultater

3.1 Historie

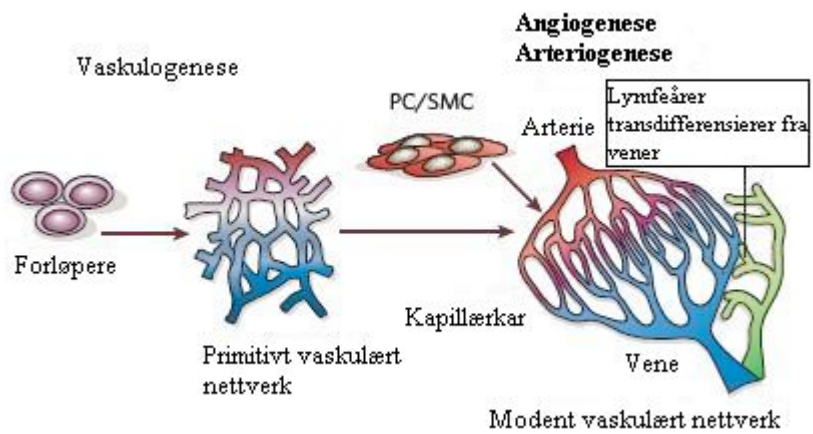
Siden 1960-tallet har det vært kjent at angiogenese er en avgjørende faktor for en krefttumors vekst. Tidlig på 1970-tallet kom Judah Folkman (7;144) med hypotesen om at angiogenesemodulerende medikamenter kunne være en effektiv strategi i behandlingen av kreft. De siste 15 årene har det vært en eksploderende interesse på feltet, som har generert en økende innsikt. Forskere har avdekket flere regulatorer av angiogenesen, og noen av disse representerer terapeutiske mål. Dette har ført til at de første angiogenesemodulerende medikamenter nå er i bruk.

3.2 Fysiologisk angiogenese

Fysiologisk angiogenese er dannelse av nye blodårer fra eksisterende vaskulatur, som ved sårtilheling og inflammasjon (8;932). Begrepet begrenser seg imidlertid til de tilfeller hvor angiogenese oppstår som et ledd i normale fysiologiske mekanismer. Figur 2 viser utviklingen av det vaskulære system.

Morfologisk dannes nye blodkar ved knoppsskyting fra omkringliggende vev, ved oppsplitting av tilstedeværende kar (*sprouting*) eller ved at glomeruliliknende nøster av endotelceller avsnøres fra et moderkar og danner flere mikrokar (9;1919,1920). Rent konkret vil aktivisering av endotelceller føre til lokal svekkelse av basalmembranen i moderåren og av omkringliggende ekstracellulær matriks (*ECM*). Aktiverte endotelceller produserer matriks metalloproteinase (*MMP*). Dette er enzymer som bryter ned ECM, slik at cellene kan invadere matriks og proliferere. Endotelcellene differensierer seg så i tubulære strukturer med en ny basalmembran (7;145).

Figur 2: Angiogenese og vaskulogenese.



Endoteliale forløpere er utgangspunkt for primitive vaskulære labyrinter av arterier og vener. Ved følgende angiogenese utvikler nettverket seg, pericytter og glatte muskelceller dekker endoteliale kanaler, og et organisert vaskulært nettverk fremtrer [adaptert fra Carmeliet et al. 2005].

3.3 Patologisk angiogenese

Når en tumor vokser stimulerer den formasjonen av nye årer - angiogenese. Blodårer er nødvendige for at tumoren skal få tilført næringsstoffer og oksygen, og for at avfallsstoffer skal fraktes bort. Uten blodtilførsel kan ikke tumorer vokse seg større enn 1-2 mm i diameter. Karydanning induseres av hypoksi, acidose eller hypoglykemi, som inntreer når svulsten vokser utover diffusjonsavstanden for oksygen og næring (9;1919).

Kreftceller kan aktivere angiogenese på forskjellige måter. Den *angiogene switch* peker til overgangen fra carcinoma in situ til det maligne stadiet i kreftutviklinga. Dette innebærer at tumorcellen begynner å sekretere angiogene faktorer. Tumorer kan også produsere angiogenesehemmende faktorer. Ved en *angiogen switch* er det en ubalanse mellom de hemmende og stimulerende faktorene, der de stimulerende faktorene dominerer. Graden av ubalanse avgjør utbredelsen av angiogenese i tumoren (7;146). Tumorceller kan også rekruttere vertsceller (for eksempel makrofager) som kan produsere sine egne angiogene faktorer, eller mobilisere angiogene proteiner fra ECM (4;20).

Blodkarene i en malign svulst avviker fra de man ser i normalt vev. Blodkarene er kaotisk organisert, med variert kardiameter, arteriovenøs shunting og økt interkapillær avstand. En ser en ufullstendig oppbygging av åreveggene, med stedvis mangelfull basalmembran, glatt muskulatur og innervasjon. Dette medvirker til blødninger ut i vevet, økt kapillærlekkasje og økt interstitielt trykk i svulstene (10;4035). De samme molekylene er involvert i fysiologisk og patologisk angiogenese, men i andre konsentrasjoner og forhold. Dette fører til de divergerende morfologiske trekk nevnt ovenfor. Tabell 1 viser en oversikt over viktige trekk ved fysiologisk og patologisk angiogenese.

Tabell 1: Fysiologisk og patologisk angiogenese - en oversikt.

	Involvert i	Fysiologiske Kjennetegn	Morfologiske trekk	Molekyler involvert
Fysiologisk angiogenese	<ul style="list-style-type: none"> • Reproduksjon • Utvikling • Sårtilheling 	<ul style="list-style-type: none"> • Tett regulert • Intermitterende vekst • Vaskulært trykk > interstitielt trykk 	<ul style="list-style-type: none"> • Velorganisert struktur • Differensiert vev • Pericytter tilstede • Lokalisert 	<ul style="list-style-type: none"> • Samme molekyler, men strengt regulert uttrykk,-homeostase • Uavhengig av celleoverlevels-faktorer • Normalt membranprotein-uttrykk
Patologisk angiogenese	<ul style="list-style-type: none"> • Kreftsykdom • F.eks. Aldersrelatert Macula degenerasjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Ute av kontroll. Gener som regulerer vekstfaktorer er kontinuerlig slått på. • Vaskulært trykk \cong interstitielt trykk i tumoren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaotisk struktur • Fravær av pericytter • Generelt utbredt tumorområdet • Varierende kardiameter • AV-shunting • Økt interkapillær avstand • Udifferensiert vev 	<ul style="list-style-type: none"> • Samme molekyler, men dominerende proangiogen aktivitet • Avhengig av celleoverlevels-faktorer • Unormalt membranprotein-uttrykk

En tumors metastatiske potensiale avhenger ikke bare av vekst, men også av angiogenese. For at frigjørelse av mange tumorceller fra primærtumoren skal være mulig, må tumoren ha et tilstrekkelig utviklet årenett (4;21). Slik kan rikelig angiogenese være uttrykk for malignitetspotensialet i en svulst, og derved prognose. Mikrovaskulær tetthet kan beregnes ved å telle antall blodkar per kvadratmillimeter i histologiske snitt. Snittene farges med endotelspesifikke markører, for eksempel anti-von Willebrands faktor eller anti-CD31, anti-CD34 og anti-CD105. Andre metoder for beregning av vaskularisering i tumorvev innebærer registrering av uttrykk av angiogene vekstfaktorer som VEGF og bFGF i tumoren, eller registrering av glomeruloide karnøster i svulstvevet (9;1920).

3.4 Celler involvert i angiogenese

Endotelceller

Endotelvev er en spesialisert type epitelvev. Endotelceller kler innsiden av blodårene, og danner et lag mellom sirkulerende blod i lumen og resten av åreveggen. Tumorceller har unormal vekst (neoplasi), og produserer angiogene faktorer som stimulerer endotelceller til å proliferere og migrere. Etter malign omdannelse bryter endotelceller ned basalmembranen, invaderer ekstracellulær matriks og søker mot høye konsentrasjoner av proangiogene faktorer (11;937).

Pericytter

Pericytter kalles også murale celler. De er mesenkym-lignende celler assosiert med veggene i små blodkar. De kommer opprinnelig fra beinmarg hvor de blir mobilisert av PDGF-B. Udifferensierte pericytter fungerer som støtteceller i årene, men kan differensiere til fibroblaster, glatte muskelceller eller makrofager. Pericyttene skiller ut faktorer som stimulerer til overlevelse og stabilisering av endotelvev. Derfor kan man ved overekspressjon av PDGF, som fører til økt antall pericytter, få et mer stabilt karnettverk som blir mer optimalt remodellert og derved stimulerer tumorvekst. Ved lite PDGFR-signalering, som ved medikamentell hemming, blir tumorkarene dilaterte og flere av endotelcellene går i apoptose. Selv om man kanskje kan få karnyvekst i et slikt tilfelle, vil totalt sett funksjonaliteten gå ned (8;932-936).

Stromaceller

Stromaceller er en fellesbetegnelse på celler som omgir svulstceller eller parenkymceller i spesialiserte organ. Dette kan være bindevevsceller, som består av fibroblaster, inflammatoriske celler og immunceller. Stromaceller kan virke toksiske og skape barrierer for tumorceller, men har også vist seg å kunne aktivt støtte tumorcellers vekst, proliferasjon, invasjon og metastase. Tumorassosierte fibroblaster kan produsere kjemokiner som kan rekruttere beinmargsderiverte angiogene celler, og produsere vekstfaktorer for tumorceller (12;163). Tumorstroma består av inflammasjonsinfiltrater (lymfocytter, makrofager, granulocytter), har økt mikrovaskulær tetthet, dysfunksjonell lymfe, tettere ekstracellulær matrix, og carcinomaktiverte fibroblaster (8;932-936).

Tumorceller

Tumorceller er celler som har gjennomgått malign transformasjon, og som har ervervet seg de spesialiserte egenskapene gitt i figur 1. De kan skille ut en rekke av de tidligere nevnte proangiogene faktorer som bidrar til vekst, invasjon og metastase.

Beinmargsderiverte stamceller

Beinmargsderiverte stamceller kan deles inn i tre hovedtyper: hematopoetiske stamceller (leukocytter, erytrocytter og trombocytter), mesenchymale celler (for eksempel osteoblaster, chondrocytter og myocytter), samt endoteliale stamceller. Iskemi og forskjellige cytokiner, inkludert VEGF, mobiliserer beinmargsderiverte endotelcelleforløpere til steder med angiogeneseaktivitet. (13;970).

3.5 Signalmolekyler involvert i angiogenese

Ulike faktorer vil kunne hemme eller stimulere endotelceller til angiogenese. Karydanning igangsettes når vekstfremmende faktorer dominerer over hemmende faktorer. Tabell 2 gir en oversikt over de mest kjente signalmolekylene som er involvert i angiogenese.

Tabell 2: Stimulatorer og hemmere av angiogenese.

Proangiogene faktorer	Antiangiogene faktorer
Angiogenin	Ang-1
Ang-2	Angiostatin
bFGF	Antitrombin-3
COX-2	Canstatin
EGF	Endostatin
EPO	Interferon- alfa og beta
HGF	IL-12
HRG	Platefaktor 4
IL-6, IL-8	Trombospondin-1
PIGF	Tumstatin
PDGF	Vaskulær endotelial vekstinhibitor
VEGF	TIMP-1, TIMP-2
TGF	2-metoksyøstradiol
TNF	Vasostatin
NO	

Forklaring på forkortelsene brukt i tabellen er gitt i teksten. [Figuren er adaptert fra Eikesdal 2007].

3.5.1 Proangiogene faktorer

Proangiogene faktorer er signalmolekyler som kan skilles ut fra endotelceller, stromaceller og kreftceller. Signalmolekylene kan virke autokrint, parakrint eller juxtakrint ved å binde seg til reseptorer på endotelceller og derved indusere karydanning. Når transkripsjonsfaktorer, som for eksempel HIF (Hypoksi induisert faktor), registrerer at en svulst behøver mer blodtilførsel, settes produksjon av endoteliale vekstfaktorer i gang. Mutasjoner kan føre til at protoonkogener omdannes til onkogener, samt inaktivering av tumorsupressorgener som igjen kontrollerer endoteliale vekstfaktorer (4;20).

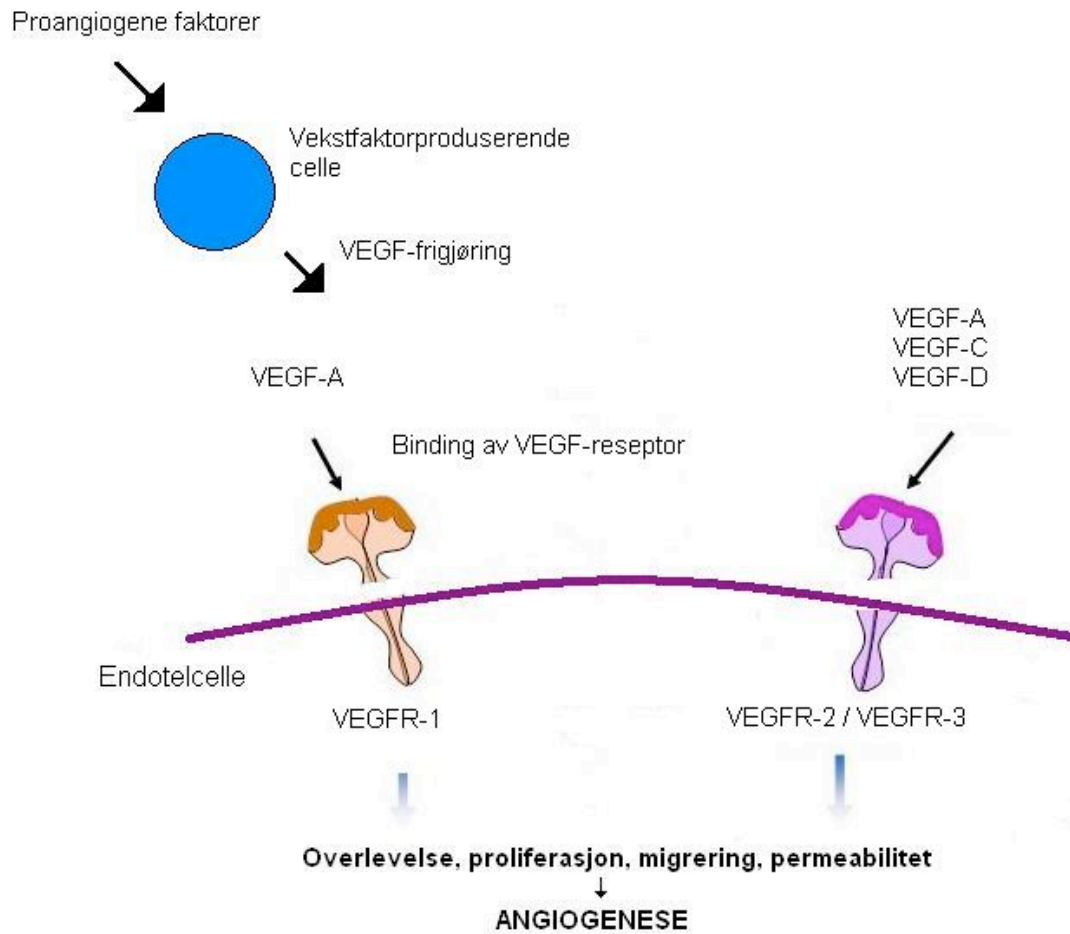
VEGFer og bFGF er blant de viktigste angiogene faktorene (7;143). Både VEGF og bFGF binder til transmembrane tyrosinkinasereseptorer på overflaten av endotelceller (14;3118). Tyrosinkinaser fungerer som intracellulære enzymer og som reseptorer i cellemembranen. De er involvert i reguleringen av en rekke cellulære funksjoner som kan være knyttet til svulstutvikling, blant annet angiogenese (15;367). Figur 3 viser VEGFs signalvei.

VEGFer er angiogene peptider. VEGF-familien består av VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C og VEGF-D. Disse ligandene kan binde seg til tyrosin kinasereseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Både i fysiologisk og patologisk angiogenese medierer VEGF forandringer i cellen. VEGF regulerer blant annet utviklingen av hematopoetiske stamceller, remodellering av ekstracellulær matriks og inflammatorisk cytokinregenerasjon. VEGF regulerer angiogenese på flere måter: stimulering av endotelcelle proliferasjon, migrasjon, proteaseuttrykk og adhesjon. VEGF er også viktig for åremodning og pericyttrekruttering. VEGF er både en vaskulær vekstfaktor og en vaskulær permeabilitetsfaktor, og uttrykk av VEGF kan oppregulere flere proangiogene- og prometastasemolekyler. Som en sentral mediator av angiogenesen, har VEGF blitt et viktig mål for antiangiogen terapi. De fleste betrakter VEGF-A sin binding til VEGFR-2 som den viktigste VEGF signalveien i

angiogenesen (16;315-319).

PDGF og angiopoietiner er signalmolekyler som spiller sentrale roller i utviklingen og differensieringen av åreveggen. PDGF er nødvendig for rekruttering av pericytter og modning av mikrovaskulaturen. Kombinasjonen av PDGF- og VEGF-inhibitorer har vist seg å være effektivt i antiangiogen terapi (13;968- 969). Angiopoietinene Ang-1 og Ang-2 er involvert i angiogenese ved å regulere pericyttenes viktige funksjon i å remodelle, modne og stabilisere nydannet vaskulatur. Ang 1 og Ang 2 virker begge på samme reseptor, Tie-2 på endotelceller. Ang-2 sensibiliserer pericytter for VEGF-A påvirkning og dermed angiogenese (17;61-68). Ved normoksi binder Ang-1 til Tie-2 reseptorer på pericyttene, og sammen med PDGF-B virker dette til å holde endotelcellene i en stabil fase uten vekst og migrasjon. De responderer nå ikke på VEGF-A. Ved samtidig sekresjon av Ang-2, vil Ang-2 kompetitivt trenge vekk Ang-1 og signalering via Tie-2 opphører. Endotelcellen blir da følsom for VEGF stimuli (18; 437-443).

Figur 3: VEGFs signalvei.



VEGF-A binder til enten VEGFR-1 eller VEGFR-2. Disse transmembrane reseptorene er tyrosinkinaser som aktiveres gjennom VEGF-A binding. Bindingen aktiverer intracellulære signalveier, som bidrar til overlevelse, proliferasjon, migrering og permeabilitet.

3.5.2 *Antiangiogene faktorer*

Mange av de kjente angiogenesehemmerne produseres både i normalt og malignt vev.

Småmolekylære inhibitorer og antistoffer er legemidler rettet mot endoteliale vekstfaktorer, og deres reseptorer utgjør to hovedgrupper av angiogene inhibitorer (19;37). Mål for antiangiogen terapi er gitt i Tabell 3.

Flere potensielle negative regulatorer av angiogenese er kjent, men man vet fortsatt lite om deres rolle i fysiologisk regulering av angiogenese. Naturlige inhibitorer av angiogenese inkluderer angiostatin, endostatin, tumstatin, vasostatin, interferon alfa, platefaktor 4, thrombospondin, Ang-1, transformerende vekstfaktor beta (TGF-beta) og vevsinhibitor av metalloproteinase (TIMP), inkludert TIMP-1 til TIMP-3 (4;21).

Av de antiangiogene substansene som er funnet så langt, er angiostatin og endostatin blant de mest potente (13;969). Endostatin binder seg til et integrin (alfa5beta1) på endotelcellemembranen og nedregulerer transkripsjonen av sentrale endoteliale vekstfaktorgener. Angiostatin blokkerer ATP-syntase på endoteloverflaten, og dermed initieres apoptose som følge av fallende intracellulær pH.

3.6 Terapeutiske potensialer

Forståelsen av betydningen av blodtilførsel for en tumors vekst har ført til utviklingen av nye behandlingsmuligheter av kreft. I dag utprøves mange forskjellige angiogenesehemmende medikamenter. Medikamentgruppene har ulike egenskaper. Det er medikamenter som blant annet hemmer endotelceller direkte (apoptose), indirekte hemmer endotelcellers funksjon eller respons (for eksempel hemming av angiogen proteinsyntese) eller inaktiverer endoteliale vekstfaktorer eller deres reseptorer (for eksempel VEGF og VEGFR). Den angiogenesemodulerende effekten innebærer senket vaskulær tetthet, redusert vaskulær diameter og permeabilitet, og dermed redusert vekst av nye tumorårer. Muligens induserer man regresjon av nylig utviklede mikrokar (4;21-23).

Monoklonale antistoffer og småmolekylære inhibitorer kan binde til molekyler som er overrepresentert på plasmamembranen til kreftceller eller tumorassosierte endotelceller. Ved å bruke slik målrettet terapi kan man trolig forbedre den terapeutiske effektiviteten og selektive toksisiteten av kreftmedikamenter. Flere tyrosinkinasereseptorer har viktige roller i tumorangiogenese, og kan derfor være aktuelle mål for kjemoterapi. VEGFR, FGFR, PDGFR og Tie-2 er reseptorene som har fått mest oppmerksomhet. I senere tid har flere småmolekylære inhibitorer blitt forsøkt i kliniske studier, og blitt godkjent av FDA (*Food and Drug Administration*, USA). Ved å angripe flere mål, både tumor og støtteceller, er det mindre fare for utvikling av resistens mot antiangiogen terapi. Monoklonale antistoffer er terapeutisk lovende for å angripe differensierte tumorceller uten å ramme normale celler. Antistoffene kan umiddelbart drepe celler, aktivere immunsystemet, blokkere reseptorer eller påvirke vekstfaktorer direkte (18;38-39).

Dårlig blodstrøm i tumorkar medfører dårligere effekt av tradisjonell kreftbehandling, enten fordi cytostatika ikke når frem til kreftcellene eller på grunn av hypoksi i svulstvevet ved

strålebehandling. Siden angiogenesemodulerende medikamenter normaliserer karsengen i tumoren, vil effekten av strålebehandling og kjemoterapi sannsynligvis bedres (20;355). Kjemoterapi angriper kreftceller og andre prolifererende celler, mens angiogenesehemmere kan angripe delende endotelceller mer selektivt. Av den grunn er det mindre fare for at angiogenesehemmere fører med seg bivirkninger som gastrointestinale symptomer og beinmargssuppresjon, som er karakteristisk for kjemoterapi. Det kreves mindre doser cytostatika for å påvirke endotelceller enn tumorceller. Endotelcellene i maligne svulster har høyere proliferasjonsrate enn i de fleste typer normalt vev, og dermed blir antiangiogen behandling relativt tumorselektiv. I tillegg vil endotelceller i mindre grad enn tumorceller utvikle kjemoresistens (21;157). Tumorcellers evne til å utvikle resistens grunner i at cellene er genetisk ustabile.

3.7 Terapeutiske begrensninger

Tradisjonelt utprøves nye medikamenter først ut på pasienter som har avansert kreftsykdom, med store svulster og et omfattende karnettverk. Angiogenesehemmere motvirker utvikling av nye blodkar, og små svulster og mikrometastaser som er i ferd med å rekruttere sin blodforsyning vil trolig være mer følsomme for antiangiogen terapi. Derfor kan det på tross av disse medikamentenes foreløpige begrensede kliniske suksess i sene stadier av kreftsykdom, vise seg at de er mer klinisk effektive i tidligere stadier (13;970).

Maksimal dose av antiangiogene medikamenter gir ikke nødvendigvis de beste resultatene. Det er viktig å finne dosen der den biologiske aktiviteten av endoteliale vekstfaktorer i svulsten er størst (9;1921), som kan variere fra pasient til pasient og er vanskelig å estimere med dagens teknikker. Forskning på og ny kunnskap om tumorbiologi er essensielt i denne sammenheng.

Angiogenese er som tidligere nevnt et viktig fenomen i normal fysiologi, og effektiv hemming av angiogenese kan dermed medføre betydelige bivirkninger (19;40-41).

Angiogeneshemmende medikamenter stanser kreftutviklingen uten å fjerne sykdommen, og behovet for langvarig behandling kan være tilstede. Bivirkningene bør derfor være tolerable. Bivirkninger kan være blødningskomplikasjoner og forstyrret sårtilheling, samt trombotiske hendelser grunnet endotelskade. Gastrointestinale perforasjonsblødninger kan oppstå som ved forstyrrelse av intestinale villøse kapillærer. Hypertensjon og redusert venstre ventrikel ejectionsfraksjon er assosiert med antiangiogen terapi, og kan være livstruende.

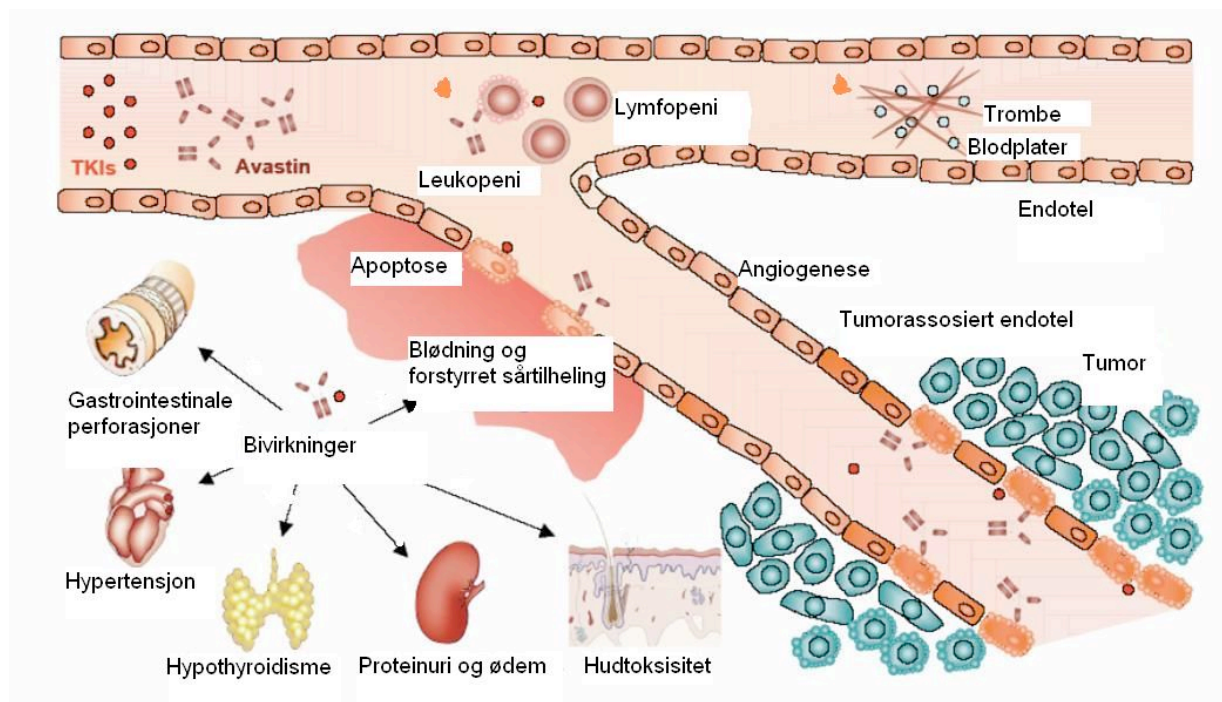
Skjoldbruskkjertelen har mange kapillærer, og antiangiogene tyrosinkinasehemmere kan påvirke thyroidehomeostasen, og føre til hypothyroidisme og tretthet. Inhibisjon av VEGF kan være nyretoksisk, forandre det osmotiske trykk og føre til proteinuri og ødem.

Vekstfaktorenes signalveier i hud kan hemmes, og dermed hudtoksisitet. Bivirkninger er også registrert i form av leukopeni og lymfopeni. Bivirkninger av antiangiogen terapi er illustrert i Figur 4.

Utvikling av resistens er vanlig ved konvensjonell kreftbehandling. Resistens kan også inntreffe ved antiangiogen terapi. Det kan være fordi cellepopulasjoner som tåler hypoksi selekteres frem, og disse cellene i større grad kan vokse uten blodkar rundt seg. Videre kan muligens blokkering av en EGF føre til oppregulering av en annen, slik at behandlingen svikter (19;37). Flere reaksjonsveier fører til angiogenese, og å angripe den angiogene prosess på flere punkter er hensiktsmessig (9; 1920).

Studier der angiogenesemodulerende medikamenter utprøves, tyder på at monoterapi har begrenset effekt, mens kombinasjonsbehandling med konvensjonell kreftbehandling vil kunne gi bedre resultater (20;355).

Figur 4: Bivirkninger av antiangiogen terapi.



Tyrosinkinasehemmere (TKIs) og Avastin (bevacizumab) kan blokkere tumorangiogenese. Disse angiogene inhibitorene kan indusere apoptose av endotelceller, og dermed tumorcelledød. Likevel er det mange eventuelle bivirkninger av antiangiogen terapi [adaptert fra Wu et al, 2008].

3.8 Eksisterende antiangiogen behandling

Det forskes mye på bruk av antiangiogen terapi. Ved søk på www.clinicaltrials.gov (22), hvor kliniske forsøk er registrert, er det per 14.08.08 registrert 1467 kliniske studier ved søk på studier med søkeordene ”angiogenesis and cancer”.

I tabell 3 fremgår en oversikt over aktuelle antiangiogene medikamenter og deres status registrert i kliniske studier.

I Norge er det per i dag en rekke nyere medikamenter med markedsføringstillatelse, som i en vid definisjon kan vurderes som antiangiogene. De generiske navnene er bevacizumab, sunitinib, sorafinib, cetuximab, panitumumab, linalidomid, temsirolimus, imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, ranibizumab og pegatanib. De to siste er registrert for bruk ved aldersbetinget macula degenerasjon (AMD). Dette er medikamenter med et generelt høyt prisnivå, og det har vært diskutert om man har råd til å ta disse i bruk når man vurderer pris i forhold til nytte. Ved AMD har man brukt bevacizumab, og ikke de to registrerte preparatene for AMD, da bruk av bevacizumab er billigere. Medikamentene er generelt nye på markedet. For eksempel ble bevacizumab, som kanskje er det mest brukt medikamentet av de nevnte, tillatt markedsført i januar 2005.

Tabell 3: Mål i antiangiogen terapi.

Molekylære mål		Små-molekylære legemidler	Monoklonale antistoffer	Behandling av kreft i	Status
Vekstfaktorreseptor	EGFR	Gefitinib		Lunge	FDA-godkjent
	EGFR	Lapatinib		Bryst	FDA-godkjent
	EGFR	Erlotinib		Lunge og pancreas	FDA-godkjent
	EGFR	Canertinib		Lunge	Fase 2-studie
	VEGFR	Vatalanib			Fase 3-studie
	VEGFR-2		IMC-1C11		Fase 1-studie
	VEGFR-3		mF4-31C1		Pre-kliniske forsøk
Multiple vekstfaktorreseptorer	PDGFR, SCF	Imatinib		Blod, GI-traktus og hud	FDA-godkjent
	PDGFR α og β , VEGFR 1, 2 og 3	Sunitinib		GI-traktus og nyre	FDA-godkjent
	VEGFR 2 og 3, PDGFR β	Sorafenib		Lever og nyre	FDA-godkjent
	VEGFR 1, 2 og 3, PDGF α og β	Pazopanib			Fase 3-studie
	VEGFR 1 og 2		Bevacizumab	GI-traktus, bryst og lunge	FDA-godkjent
Integrin	$\alpha v \beta 3$		Vitaxin	Hud og bryst	Fase 1-studie

FDA: Food and Drug Administration (godkjenning av USAs legemiddelverk). SCF: stamcellefaktor. Fase 1 studie: Doseeskaleringsstudier. Man bruker pasienter med langtkommet sykdom, der en ikke har alternativ behandling. Legemidlet gis til 3 pasienter i eskalerende doser, og dosen økes videre på enda 3 nye pasienter. Man fortsetter til man får uakseptable bivirkninger. Så estimeres den maksimalt tolerable dosen, som brukes på ytterligere 6 pasienter. Fase 2 studie: Kartlegging av behandlingseffekt i en eller flere svulsttyper. Tidlig fase 2: Ulike tumortyper. Sen fase 2: Spesifikk tumortype og evt kombinasjonsbehandling. Effektivitet, bivirkninger og overlevelse kartlegges. Fase 3: Randomisering til ny behandling eller tidligere etablert behandling/placebo (gir responsrater, overlevelse, bivirkninger og livskvalitetsdata). Som oftest må en studie vise effekter og tolerable bivirkninger i Fase 3 for å komme inn som etablert behandling (23;131) [Tabell adaptert fra Wu et al, 2008].

4. Diskusjon og konklusjon

Angiogenese er en essensiell fysiologisk prosess, men også nødvendig for utviklingen av kreftsykdom. Prosessen reguleres av stimulerende og hemmende faktorer. Ved kreftsykdom dominerer de stimulerende faktorene. I ulike kreftsvulster aktiveres angiogenesefremmende reaksjonsveier ved hypoksi eller mutasjoner. Angiogenese er involvert i alle trinn av kreftutviklingen - tumorvekst, utviklingen fra premalign til malign tumor, invasjon av cancerceller til sirkulasjonen og vekst av lokale mikrometastaser til etablerte fjermetastaser.

Signalsubstansene som induserer kardanning, blant andre VEGF og bFGF, kan skilles ut fra forskjellige celler, for eksempel endotelceller og tumorceller. De stimulerer angiogenese ved å rekruttere og proliferere endotelceller og deres forløpere.

Forskning på hvordan man kan regulere angiogenese har åpnet for nye og lovende terapeutiske muligheter innen onkologien. Legemidler som hemmer angiogenese kan angripe endotelcellene direkte, endotelcellenes funksjon, vekstfaktorene eller vekstfaktorreseptorene som induserer angiogenese.

Kombinasjon av antiangiogene medikamenter og tradisjonell kreftbehandling har vist seg hensiktsmessig, da en ser mindre bivirkninger og kjemoresistens, samt at mindre doser cytostatika trengs for å oppnå effekt. Forskning gjenstår på hvordan man oppnår den mest effektive kombinasjonen av antiangiogene agenter med konvensjonell kreftbehandling og andre biologiske agenter, samt hvordan man finner de pasientene som har best effekt av behandlingen.

Resistensutviklingen for angiogenesemodulerende legemidler skyldes at celler uavhengig av

hypoksi selekteres frem, samt at alternative vekstfaktorer oppreguleres. Det er derfor nødvendig å angripe angiogenese på flere punkter, og studier viser at bruk monoklonale antistoffer og småmolekylære inhibitorer muliggjør dette.

Selv om mange av mekanismene som ligger bak angiogenese er kjent og flere legemidler er blitt utviklet, er sannsynligvis nye fremgangsmåter nødvendig for å kunne kontrollere nydanning av blodårer i tumorceller. Kunnskap om tumorbiologi og signaltransduksjon er viktig for forståelsen av hvordan tumorangiogenese reguleres i maligne svulster. For tiden pågår er rekke kliniske studier med angiogenesehemmende medikamenter, og de første avsluttede studiene indikerer at slik behandling kan forsinke tumorveksten ved enkelte kreftformer.

Litteratur

1. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. 2000 Cell Press
2. <http://www.kreftregisteret.no/> : Fakta om kreft og kreftstatistikk, 2008
3. Rettig RA. Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971. 2006
Authors Choice Press
4. Rosen L. Antiangiogenic Strategies and Agents in Clinical Trials. 2000 The Oncologist
5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>, 2008
6. Tidsskrift for Den norske legeforening: <http://www.tidsskriftet.no/>, 2008
7. Bremnes RM, Camps C, Sirera R. Angiogenesis in non-small lung cancer: The prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood. 2005 Elsevier Ireland Ltd.
8. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. 2005 Nature Publishing Group
9. Eikesdal HP, Dahl O, Straume O, Akslen LA. Karnydanning og tumorkar som mål for kreftterapi. 2007 Tidsskrift for Den norske legeforening
10. Duda DG, Jain RK, Willett CG. Antiangiogenics. The Potential Role og Integrating This Novel Treatment Modality With Chemoradiation for Solid Cancers, 2007 Journal of Clinical Oncology
11. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. 2005 Nature Publishing Group
12. Micke P, Ostman A. Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? 2004 Lung Cancer
13. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. 2005 Nature Publishing Group

14. Guren TK, Christoffersen T, Thoresen GH, Wisløff F, Dajani O, Tveit KM.
Antitumormidler rettet mot tyrosinkinaser. 2005 Tidsskrift for Den norske legeforening
15. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases:
targets for cancer therapy. 2004 Nature Publishing Group
16. Pradeep CR, Sunila ES, Kuttan G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor
(VEGF) and VEGF Receptors in Tumor Angiogenesis and Malignancies. 2005
Integrative Cancer Therapies 4
17. Thurston G. Role of Angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis
and lymphangiogenesis. 2003 Cell Tissue Res.
18. Pouyssegur et al. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumor
regression. 2006 Nature Publishing Group
19. Wu H, Huang C, Chang D. Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of
Human Cancer, 2008 Journal of Cancer Molecules 4
20. Nieder C, Wiedenmann N, Andratschke N, Molls M. Current status of angiogenesis
inhibitors combined with radiation therapy. 2006 Elsevier Ltd.
21. Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics.
2006 Nature Publishing Group
22. www.clinicaltrials.gov, 2008
23. Kåresen og Wisth. Kreftsykdommer, basisbok for helsepersonell, 2. utgave 2005
Gyldendal Norsk forlag