

Leczenie antyangiogenne chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Ewa Sierko¹, Marek Z. Wojtukiewicz¹

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u ludzi i stanowi główną przyczynę śmierci chorych z powodu nowotworów. Zazwyczaj rozpoznawany jest w III lub IV stadium zaawansowania choroby. Jednakże chorzy na ten nowotwór, u których wyjściowo możliwe jest zastosowanie leczenia radykalnego, często doświadczają nawrotu miejscowego choroby lub wystąpienia przerzutów odległych. W leczeniu chorych na NSCLC, w zależności od stadium zaawansowania choroby, wykorzystuje się chirurgię, radio- i chemioterapię. Wyniki leczenia tych pacjentów są jednak wielce niezadowalające. Stąd też wciąż poszukuje się nowych metod leczenia chorych na NSCLC. W ostatnim czasie duże zainteresowanie wzbudza możliwość leczenia celowanego, w tym interferującego z angiogenezą. Zastosowanie bevacizumabu – przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciwko najważniejszemu czynnikowi proangiogennemu – czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń – VEGF, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, przyniosło poprawę wyników leczenia chorych na NSCLC w III i IV stadium zaawansowania choroby. W niniejszej pracy omówiono badania nad skutecznością bevacizumabu w tej grupie chorych, jak też inne możliwości leczenia antyangiogenne (m.in. zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej). Przedstawiono podstawy naukowe uzasadniające zastosowanie skojarzonego leczenia celowanego chorych na NSCLC. Zasygnalizowano istniejące wątpliwości dotyczące tego sposobu terapii oraz kierunki badań nad leczeniem antyangiogenym chorych na NSCLC, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby.

Antiangiogenic treatment of non-small cell lung cancer patients

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common malignancy and the leading cause of death of cancer patients. The majority of NSCLC patients present with advanced stage of the disease. Even individuals who, primarily, are candidates for definitive treatment experience local recurrence or metastatic dissemination. Standard treatment approaches involve surgery, radiation therapy and chemotherapy with the stage of the disease being the determinant of a therapeutic option. However, the results of treatment commonly are discouraging and novel forms of treatment for NSCLC are being anxiously awaited. Recently targeted therapy, and particularly antiangiogenic treatment, has become a focus of clinical trials. Bevacizumab, a monoclonal antibody directed towards the main proangiogenic factor – vascular endothelial growth factor – VEGF, combined with platinum-based chemotherapy has been documented to improve the treatment outcomes in advanced stage NSCLC patients. This article reports the trials assessing the efficacy and safety of bevacizumab as well as the possibilities of other antiangiogenic approaches (eg. tyrosine kinase inhibitors) in NSCLC patients. The rationale for combined targeted therapy of NSCLC patients is also included. Furthermore, the existing queries and the future directions of the clinical development of antiangiogenic treatment are highlighted.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie antyangiogenne, bevacizumab, inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR

Key words: non-small cell lung cancer, antiangiogenic treatment, bevacizumab, VEGFR tyrosine kinase inhibitors

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów u ludzi [1]. Większość nowotworów złośliwych płuca (80-85%) stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small cell lung cancer* – NSCLC) [1]. Niestety, wyniki leczenia chorych na ten nowotwór są wysoce niezadowalające, ponieważ wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowi-

tego nie przekracza 15% [1]. Sposób leczenia pacjentów cierpiących na NSCLC zależy od stadium zaawansowania nowotworu, ogólnego stanu chorego i chorób współistniejących. Obejmuje ono chirurgię, radioterapię, klasyczną chemioterapię i, od niedawna, leczenie ukierunkowane na cele molekularne. Aż u 70-80% chorych stwierdza się III lub IV stadium zaawansowania NSCLC. W tej grupie pacjentów główną rolę pełni leczenie systemowe, przy czym należy podkreślić, że jest to postępowanie paliatywne. Ma ono na celu wydłużenie życia chorych na NSCLC

przy jednoczesnym zapewnieniu najlepszej jego jakości. Stąd też uważa się, że 3-6 kursy chemioterapii są wystarczające dla osiągnięcia możliwego przy tym sposobie postępowania wydłużenia przeżycia przy akceptowalnej toksyczności leczenia [2]. Nowoczesna chemioterapia, opierająca się na dwóch cytostatykach (pochodnej platyny i chemioterapeutyku trzeciej generacji, tj gemcytabiny, winorelbiny, paklitakselu, czy docetakselu), tzw. dublet, jest opcją z wyboru w leczeniu pierwszego rzutu [3]. W kolejnych rzutach leczenia możliwe jest zastosowanie cytostatyków trzeciej generacji (np. docetaksel czy pemetreksed) [4] lub leczenia celowanego (inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora czynnika wzrostu naskórka – EGFR) [5-7]. Przy zastosowaniu powyższego postępowania, pomimo pewnej poprawy wyników leczenia chorych na NSCLC, osiągnięto tzw. terapeutyczne *plateau*. W ostatnim czasie pojawiły się nowe możliwości leczenia chorych na NSCLC, które u wyselekcjonowanej grupy tych chorych, poddanych leczeniu pierwszego rzutu, dają szansę na przeżycie powyżej 1 roku. Udowodniono bowiem, że postępowanie interferujące z procesem angiogenezy, tj. zastosowanie bevacizumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko najważniejszemu czynnikowi stymulującemu tworzenie nowych naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu - VEGF – poprawia wyniki leczenia chorych na NSCLC [8-11].

Podstawy biologiczne leczenia antyangiogenego chorych na NSCLC

Większość nowotworów nie może wzrastać powyżej 2-3 mm³ bez wytworzenia sieci nowych drobnych naczyń krwionośnych (angiogenezy) [12, 13]. W początkowej fazie choroby rak płuca rozwija się jako mała, nieunaczyniona zmiana, która pozostaje w tzw. stanie spoczynku (*dormancy*). Dalszy wzrost guza nowotworowego jest możliwy dopiero, gdy powstaną nowe naczynia krwionośne [12, 13]. Angiogeneza sprzyja przedostawaniu się komórek nowotworowych do krwiobiegu, a w konsekwencji – tworzeniu ognisk nowotworu w innych narządach. Również nowotworowe ogniska przerzutowe raka płuca mogą pozostawać przez długi czas w stanie tzw. spoczynku. Nie można jednak utożsamiać tego stanu z brakiem aktywności nowotworu, ponieważ komórki nowotworowe stale ulegają podziałom, lecz ich liczba jest równoważona przez ubytek komórek w wyniku apoptozy [12, 13]. Progresa nowotworowych ognisk przerzutowych jest warunkowana powstawaniem nowych naczyń krwionośnych [12, 13].

W przeciwieństwie do komórek nowotworowych, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych stanowią stabilną genetycznie frakcję komórek obecnych w guzie nowotworowym. Leki wpływające na funkcję komórek śródbłonna swobodnie docierają do nich drogą naczyń krwionośnych. Dlatego też komórki te są uważane za nowy punkt uchwytu (tzw. *target*) leczenia przeciwnowotworowego. Pozbawienie komórek nowotworowych tlenu i związków odżywczych oraz niepełne usuwanie produktów przemiany materii z rozwijającego się guza nowo-

tworowego może hamować wzrost nowotworu. Komórki śródbłonna nowych naczyń krwionośnych wydzielają różne cytokiny oraz białka proapoptotyczne, które w sposób parakrylny wpływają na komórki nowotworowe [12, 13]. Nowe, patologiczne naczynia w nowotworze, w przeciwieństwie do naczyń prawidłowych, nie tworzą hierarchicznie zbudowanej sieci (z większych naczyń nie powstają mniejsze). Charakteryzują się zmieniającą się średnicą, poskręcanym kształtem i licznymi połączeniami tętniczo-żylnymi. Przepływ krwi w naczyniach dostarczających krew do guza nowotworowego jest chaotyczny i turbulentny [12-14].

Do powstawania nowych naczyń krwionośnych w raku płuca dochodzi skutek przesunięcia równowagi pomiędzy aktywnością czynników pro- i antyangiogennych na korzyść aktywatorów tego procesu [12, 13]. Głównym czynnikiem proangiogenym jest VEGF [15]. Pobudzenie syntezy i ekspresji VEGF zależy od tzw. czynników wewnętrznych i zewnętrznych. Do czynników wewnętrznych należą m.in. mutacja genu *p53* i aktywacja onkogenów [13, 15]. Podstawowym czynnikiem zewnętrznym, pobudzającym syntezę VEGF, jest niedotlenienie [13]. VEGF zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych ok. 50 tysięcy razy silniej niż histamina. Czynnikiem ten jest również silnym mitogenem dla komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Umożliwia on m.in. przechodzenie białek osocza krwi do środowiska zewnątrznaczyniowego, co w konsekwencji wiedzie do zwiększenia ciśnienia śródtkankowego w nowotworze. VEGF zwiększa ekspresję składowych układu fibrynolizy w komórkach śródbłonna i w ten sposób reguluje procesy proteolityczne zachodzące podczas angiogenezy (m.in. proteolizę błony podstawnej naczyń i proteolizę składników macierzy zewnątrzkomórkowej) [13, 15-17]. Stymuluje on także ekspresję czynnika tkankowego (TF) w komórkach śródbłonna i monocytach, głównego prokoagulantu, co pośrednio pobudza angiogenezę i wzrost nowotworu [16, 17]. VEGF przyczynia się również do osłabienia odpowiedzi immunologicznej gospodarza na rozwijający się nowotwór.

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyń wywiera swoje działanie poprzez połączenie się z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej: VEGFR-1/Flt-1 oraz VEGFR-2/KDR/Flk-1 [15]. Najważniejszą rolę w angiogenezie pełni VEGFR-2. Jego połączenie z ligandem – VEGF aktywuje szlak przekazywania wewnątrzkomórkowego, odpowiedzialnego za większość efektów biologicznych VEGF [15]. VEGFR-1 pełni funkcję modulującą aktywność VEGFR-2. Połączenie VEGF z ko-receptorem – neuropiliną-1 zwiększa aktywność VEGF, zależną od połączenia się tego czynnika z VEGFR-2 [13, 15].

Pamiętać należy, że guz nowotworowy nie jest zaopatrzony w wystarczającą ilość naczyń krwionośnych, zaś te, które znajdują się w obrębie nowotworu są rozmieszczone w sposób nierównomierny, a przepływ krwi przez te naczynia jest nieprawidłowy. Wzmoczone ciśnienie śródtkankowe panujące w obrębie nowotworu, wynikające ze wzrostu przepuszczalności naczyń patologicznych, utrudnia przedostawanie się cytostatyków do komórek nowotworowych, co ogranicza efektywność

chemioterapii. Nowotwór jest niedostatecznie odżywny, a proliferujące komórki nowotworowe są niedotlenione. W trakcie chemioterapii dochodzi często do wystąpienia zjawiska wielolekowej chemiooporności komórek nowotworowych na zastosowane cytostatyki. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych w warunkach *in vivo* zaobserwowano, że zastosowanie leków antyangiogenych (przeciwciał monoklonalnych przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń – VEGF) wiedzie do zmniejszenia ciśnienia śródmiąższowego w tkankach, a także do normalizacji układu sieci naczyń krwionośnych zaopatrujących guz nowotworowy z chaotycznego na hierarchiczny [14]. Co ciekawe, w badaniach eksperymentalnych wykazano, że zaprzestanie leczenia antyangiogenego prowadzi do odrostu naczyń krwionośnych, co stymuluje wzrost nowotworu [18].

U chorych na NSCLC stężenie VEGF i zawartość mRNA kodującego syntezę tego białka w guzie nowotworowym są większe niż w tkance prawidłowej i korelują z niekorzystnym rokowaniem [19-24]. Podobnie, większe stężenie VEGFR w surowicy krwi chorych na ten nowotwór wiąże się z gorszym rokowaniem [25, 26]. Istotne z klinicznego punktu widzenia u chorych na NSCLC jest to, że aktywność VEGF prowadzi m.in. do powstania wysięku w jamie opłucnej i rozsiewu komórek nowotworowych w opłucnej [27, 28]. W modelach eksperymentalnych blokowanie VEGF lub VEGFR(s) prowadzi do zahamowania tworzenia unaczynienia w obrębie ludzkiego raka płuca, wzrastającego u zwierząt i w konsekwencji do jego progresji [29-34]. Ponadto, interferowanie z aktywnością sygnałową, zależną od VEGF, sprzyja apoptozie komórek raka płuca i nasila działanie cytotoksyczne chemioterapii, co prawdopodobnie wynika z zablokowania sygnałów przeżycia zależnych od VEGF [35-37].

Przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko VEGF – bevacizumab – w leczeniu chorych na NSCLC

W roku 2004 opublikowane zostały niezwykle zachęcające wyniki badania II fazy, obejmującego 99 pacjentów, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia bevacizumabu (7,5 mg/kg lub 15 mg/kg, co 3 tygodnie) do leczenia cytostatycznego opartego na karboplatynie i paklitakselu w pierwszym rzucie leczenia chorych na NSCLC w III lub IV stadium zaawansowania choroby [8]. W porównaniu do wyłączonej chemioterapii, zastosowanie leczenia skojarzonego (paklitaksel 200 mg/m², karboplatyna - obszar pod krzywą = 6, bevacizumab 15 mg/kg; kursy powtarzane co 3 tygodnie, maksymalnie sześciokrotnie) skutkowało większym odsetkiem odpowiedzi klinicznych (18,8% vs 31,5%), dłuższym czasem do progresji choroby (4,2 vs 7,4 miesiąca) oraz tendencją do wydłużenia przeżycia całkowitego [8]. W badaniu tym dołączenie bevacizumabu w dawce niższej, tj. 7,5 mg/kg do chemioterapii przyniosło, wprawdzie zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do chemioterapii samodzielnej, lecz odsetek ten był mniejszy niż

przy zastosowaniu wyższej dawki leku antyangiogenego (28,1% vs 31,5%). Poza tym niższa dawka bevacizumabu nie wpłynęła na wydłużenie czasu do progresji choroby [8]. Ciekawym spostrzeżeniem było to, że u chorych wyjściowo poddanych wyłącznie chemioterapii, dołączenie bevacizumabu w dawce 15 mg/kg w momencie stwierdzenia progresji choroby doprowadziło do jej stabilizacji u 1/4 chorych [8].

Nie mniej ważne obserwacje dotyczyły powikłań nowego sposobu leczenia. Mianowicie, zaobserwowano częstsze niż przy samodzielnej chemioterapii występowanie krwawień pod różnymi postaciami klinicznymi. U ponad 1/3 chorych występowały niewielkiego stopnia krwawienia z błony śluzowej (głównie z nosa) i skóry, nie wymagające przerwania terapii bevacizumabem. Jednakże u 6 chorych otrzymujących bevacizumab doszło do masywnego krwioplucia lub krwotoku z dróg oddechowych, które u 4 pacjentów były przyczyną zgonu. We wszystkich 6 przypadkach guz zlokalizowany był centralnie w okolicy dużych naczyń krwionośnych. U większości tych chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, w obrębie którego wyjściowo lub w trakcie leczenia bevacizumabem stwierdzano obecność jam lub martwicy wewnątrz guza [8]. Warto w tym miejscu wspomnieć, że do najintensywniejszej angiogenezy dochodzi w miejscach, gdzie istnieje niedotlenienie tkanki, m.in. w okolicach martwicy. Tam też powstawać będą naczynia, które z racji na brak dojrzałości nie posiadają prawidłowo rozwiniętej mięśniówki, a zatem są kruche i słabe. Nie dziwi więc fakt występowania krwawień z takich guzów w wyniku zastosowania leczenia antyangiogenego, interferującego z aktywnością VEGF, który jest też czynnikiem przetrwania (*survival factor*) [15].

Dołączenie bevacizumabu do chemioterapii nie nasiliło klasycznych powikłań leczenia cytostatycznego (nudności, wymiotów, toksyczności nerkowej, neuropatii obwodowej). Zaobserwowano jedynie niewielkie nasilenie neutropenii, częstsze występowanie biegunek, podwyższonej temperatury ciała czy bólów głowy. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem bevacizumabu u chorych na inne niż NSCLC nowotwory stwierdzono częstsze niż przy klasycznej chemioterapii występowanie nadciśnienia tętniczego, co jest związane z mechanizmem działania tego leku antyangiogenego [37]. Podobnie i u chorych na NSCLC zaobserwowano występowanie tego powikłania, przy czym u żadnego chorego nie wystąpiła konieczność przerwania terapii bevacizumabem z tego powodu. Warto podkreślić, że u połowy chorych, u których doszło do podwyższenia ciśnienia tętniczego, stwierdzano występowanie choroby nadciśnieniowej w wywiadzie.

Powyższe badanie stanowiło podstawę do przeprowadzenia pod auspicjami *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) randomizowanego badania III fazy E4599, oceniającego skuteczność bevacizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną [9]. Badaniem objęto około 900 chorych na NSCLC w III lub IV stadium zaawansowania choroby, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu cytostatycznemu, a ich stan ogólny był

dobry (0 lub 1 wg ECOG). Celem zminimalizowania ryzyka zagrażających życiu powikłań krwotocznych, biorąc pod uwagę zagrożenia wynikające z analizy badania II fazy, autorzy zastosowali bardzo restrykcyjne kryteria włączenia chorych do badania. Mianowicie, do badania nie zakwalifikowano chorych:

- ze stwierdzoną histopatologicznie dominującą komponentą raka płaskonabłonkowego (w rzeczywistości w przeważającej większości badaniu zostali poddani chorzy z rozpoznaniem rakiem gruczołowym, a w niewielkim odsetku pacjentów – rakiem wielkokomórkowym);
- u których stwierdzano krwiotłucie w ilości równej lub większej niż pół łyżeczki do herbaty;
- z przerzutami nowotworowymi w ośrodkowym układzie nerwowym (zmniejszenie ryzyka krwawień śródczaszkowych);
- u których występowały incydenty skazy krwotocznej lub koagulopatii;
- przyjmujących regularnie aspirynę w dawce przekraczającej 325 mg/dzień, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inne leki hamujące funkcję płytek krwi.

Wśród innych kryteriów wyłączających znalazły się: radioterapia lub poważny zabieg chirurgiczny – przebyte w okresie 3 tygodni przed włączeniem do badania, istotne z punktu widzenia klinicznego choroby układu sercowo-naczyniowego (tzn. objawowa kardiomiopatia zastoinowa, niestabilna dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca) oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (co oznaczało wartość ciśnienia przekraczającą 150/100 mm Hg w trakcie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych) [9, 38]. Świadomość powyższych restrykcji w zakresie kryteriów wyłączających jest bardzo istotna, gdyż pozwala w przyszłości na optymalną selekcję chorych, którzy mogą bezpiecznie otrzymać leczenie bevacizumabem.

Mając na uwadze opublikowane ostatnio wyniki metaanaliz wskazujące, że chemioterapia oparta na cytostatyku trzeciej generacji w skojarzeniu z cisplatyną jest bardziej skuteczna niż z karboplatyną [39, 40], zastanawiający jest wybór cytostatyków do ww. badania. Jednakże decyzję o zastosowaniu leczenia karboplatyną podjęto na podstawie analizy wyników badania randomizowanego E1594, przeprowadzonego przez tę samą grupę badaczy, które nie wykazało przewagi cisplatyny nad karboplatyną, a praca zawierająca jego wyniki została opublikowana przed ukazaniem się drukiem wyników powyższych metaanaliz [38, 41]. Ponadto, pilotowe badanie II fazy, stanowiące preludium do ostatecznej weryfikacji klinicznej skuteczności bevacizumabu, opierało się właśnie na karboplatynie [8]. Chorzy byli więc poddani leczeniu paklitaksemem w dawce 200 mg/m², karboplatyną (obszar pod krzywą = 6) i bevacizumabem w dawce 15 mg/kg, co 21 dni, otrzymując maksimum 6 cykli (wcześniejsze zakończenie w przypadku progresji choroby lub nietolerancji leczenia) lub byli poddani wyłącznie chemioterapii według powyższego programu. Chorzy leczeni chemioterapią w skojarzeniu z bevacizumabem po zakończeniu leczenia cytotoksycznego otrzymywali bevacizumab w monoterapii w dawce jw. co 3 tygodnie aż do progresji

choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych leczenia. Z uwagi na wyniki badania II fazy, wskazujące, że dawka bevacizumabu 7,5 mg/kg może nie wpływać na wydłużenie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego, w badaniu oceniono skuteczność jedynie wyższej dawki tego przeciwciała monoklonalnego (15 mg/kg) [8,9]. Badanie zostało zakończono sukcesem, gdyż po raz pierwszy w historii onkologii uzyskano poprawę wyników leczenia chorych na NSCLC przy zastosowaniu leczenia antyangiogennego, a ponadto po raz pierwszy w tej grupie chorych mediana przeżycia całkowitego przekroczyła 1 rok. Mianowicie, w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony zaobserwowano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, tj. 12,3 vs 10,3 miesiąca w przypadku chorych leczonych wyłącznie chemioterapią i zmniejszenie ryzyka zgonu o 21% (p=0,003). W tej pierwszej grupie chorych istotnemu wydłużeniu uległ również czas do progresji choroby (6,2 vs 4,5 miesiąca, p<0,001) oraz zwiększył się odsetek odpowiedzi klinicznych (35% vs 15%, p<0,001) [9]. Nie stwierdzono wpływu na wyniki leczenia poprzedniej radioterapii, ubytku masy ciała, stadium zaawansowania raka (III vs IV), czy mierzalności zmian nowotworowych przed włączeniem do badania. Analizując podgrupy, na uwagę zasługują gorsze efekty leczenia z użyciem bevacizumabu u kobiet, jednakże liczebność podgrup była zbyt mała, by wyciągnąć wiarygodne wnioski. Poza tym więcej kobiet w grupie poddanej leczeniu wyłącznie chemioterapią niż w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony otrzymało chemioterapię drugiego rzutu, co z pewnością wpłynęło na wyniki badania. Interesujące jest również, że stężenie VEGF we krwi przed rozpoczęciem leczenia nie korelowało z przeżyciem całkowitym.

Odpowiedzi na nurtujące klinicystów pytanie o skuteczność skojarzenia bevacizumabu z programem chemioterapii opartym na cisplatynie dostarczyło randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy BO17704, przeprowadzone u 1043 chorych na NSCLC w III lub IV stadium zaawansowania choroby (w stanie ogólnym ECOG 0-1, uprzednio nie leczonych przeciwnowotworowo) [10, 11]. Podobnie, jak w badaniu E45099, rozpoznanie raka płaskonabłonkowego, obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i krwiotłucie w wywiadzie stanowiły kryteria wyłączające chorych z powyższego badania [10, 11]. Chorzy zostali poddani leczeniu sześcioma (co 21 dni) cyklami cisplatyny (80 mg/m², dzień 1) i gemcytabiny 1250 mg/m², dzień 1 i 8) w skojarzeniu z bevacizumabem (dawka 7,5 mg/kg lub 15 mg/kg), bądź z *placebo*. Lek antyangiogeny (lub *placebo*) w rytmie co 3 tygodnie kontynuowano następnie do momentu progresji choroby [10, 11]. Po raz kolejny potwierdzono skuteczność bevacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na NSCLC w zaawansowanym stadium choroby. Mianowicie, niezależnie od dawki bevacizumabu, uzyskano wydłużenie czasu do progresji choroby (HR 0,68, p=0,0001) oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi klinicznych na zastosowane leczenie (34,1% vs 20,1%) [10, 11]. Krótki czas obserwacji po leczeniu nie pozwolił, jak dotąd, na ocenę wpływu dołączenia bevaci-

zumabu do chemioterapii opartej na cisplatynie na przeżycie całkowite chorych. Podobnie jak w badaniu E4599, ubytek masy ciała nie wpływał na przeżycie chorych poddanych badaniu [42]. Natomiast, w przeciwieństwie do wyników badania E4599, zaobserwowano porównywalne przeżycie bez progresji choroby dla obu płci. Ponadto, u chorych, u których stwierdzono IIIB stadium zaawansowania NSCLC, zmniejszenie ryzyka progresji choroby było o około 30% większe niż w przypadku pacjentów, u których rozpoznano chorobę przerzutową [42].

W badaniu E4599 powikłania pod postacią nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, krwawienia, neutropenii, gorączki neutropenicznej, trombocytopenii, hiponatremii, wysypki skórnej oraz bólów głowy występowały istotnie częściej u chorych leczonych bevacizumabem niż w grupie pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii [9]. Z kolei w badaniu B017704 nie stwierdzono różnic w częstości występowania powyższych powikłań [10, 11, 43, 44]. Na uwagę zasługuje fakt, iż obecność nadciśnienia tętniczego w wywiadzie nie wpłynęła na zwiększenie częstości występowania tego powikłania w stopniu G3-4 w trakcie terapii bevacizumabem [44]. W badaniu E4599 zastosowanie surowych kryteriów kwalifikacyjnych do badania pozwoliło na zmniejszenie częstości występowania zagrażającego życiu powikłania w postaci krwotoku płucnego, w porównaniu do wyników badania II fazy (1,9% vs 9,1%) [8, 9]. Natomiast, w badaniu B17704, w którym uczestniczyło aż około 40% chorych z centralnie zlokalizowaną zmianą nowotworową (nie włączając chorych ze stwierdzonymi przerzutami w węzłach chłonnych śródpiersia), częstość krwotoków płucnych (niezależnie od dawki bevacizumabu) w stopniu G3-4 była jeszcze mniejsza (1,2%) [43]. Wśród innych powikłań prowadzących do zgonu w grupie chorych otrzymujących bevacizumab należy wymienić: gorączkę neutropeniczną, naczyniowe incydenty mózgowie i krwotoki z przewodu pokarmowego [9]. Co ważne, w badaniu E4599 większość powikłań śmiertelnych wystąpiła podczas dwóch pierwszych cykli leczenia z zastosowaniem bevacizumabu [9].

Inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR w leczeniu chorych na NSCLC

Grupa leków interferujących z aktywnością kinazy tyrozynowej receptora VEGF jest bardzo urozmaicona, gdyż w jej skład wchodzi preparaty hamujące wybiórczo aktywność jedynie receptora dla VEGF lub dodatkowo inne wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe (Tab. I).

Sorafenib

W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że sorafenib wykazuje aktywność przeciwnowotworową, m.in. w odniesieniu do NSCLC [45]. W badaniu II fazy u około 60% chorych na NSCLC w zaawansowanym stadium choroby po monoterapii sorafenibem (400 mg dziennie) doszło do stabilizacji choroby [46]. Aktualnie trwa randomizowane badanie III fazy, porównujące skuteczność chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu vs chemioterapii j.w. w skojarzeniu z sorafenibem u chorych w IV stadium NSCLC [47]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do badań przeprowadzonych z udziałem bevacizumabu, powyższe badanie obejmuje również chorych, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego.

Sunitynib

W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych w warunkach *in vivo* wykazano, iż sunitynib hamuje wzrost guza, przy czym nie doprowadza do jego regresji [48]. Jednakże, w badaniu histopatologicznym uwidoczniono regresję nowotworu w obrębie guza [48]. W modelach zwierzęcych ludzkiego raka płuca dołączenie sunitynibu do radioterapii lub chemioterapii opartej na cisplatynie nasilało efekt przeciwnowotworowy konwencjonalnego sposobu postępowania [49, 50]. Aktualnie trwają dwa badania II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w monoterapii u chorych na NSCLC w III/IV stadium zaawansowania choroby [47]. Jedno dotyczy chorych, u których doszło do nawrotu cho-

Tab. I. Aktywność inhibitorów kinazy tyrozynowej

Nazwa leku	Hamowanie aktywności								
	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	Raf-1	Flt-3	c-RET	PDGFR	c-KIT	c-Fms
Sorafenib	-	+	+	+	+	-	-	+	-
Sunitynib	+	+	+	-	+	-	+	+	-
Vatalanib	+	+	+	-	-	-	+	+	+
AMG 706	+	+	+	-	+	+	-	+	-
CP-547,632	-	+	-	-	-	-	-	-	-
AZD2171	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Użyte skróty: VEGFR1, 2, 3 – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń 1, 2, 3 (*vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, 3*), Raf-1 – kinaza serynowo-treoninowa, PDGFR – receptor czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (*platelet – derived growth factor receptor*), Flt-3 – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej podobny do Fms (*Fms-like tyrosine kinase 3*), c-RET – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej kodowany przez protoonkogen (*REarranged during Transfection*), c-KIT – CD117 – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej kodowany przez protoonkogen, c-Fms – receptor czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów o aktywności kinazy tyrozynowej

roby, w drugim zaś – sunitynib podawany jest jako terapia podtrzymująca po leczeniu pierwszego rzutu.

Vatalanib

W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że vatalanib hamuje proliferację, migrację i przeżycie komórek śródbłonna naczyń w warunkach *in vitro* i zmniejsza angiogenezę w warunkach *in vivo* [51]. W modelu mysim ludzkiego raka płuca, współistniejącego z wysiękiem w jamie opłucnej, zastosowanie vatalanibu prowadziło do zmniejszenia wysięku i redukcji unaczynienia guza nowotworowego [52]. Przedmiotem badania GOAL II fazy jest ocena monoterapii vatalanibem chorych na NSCLC, u których doszło do nawrotu choroby lub opornych na leczenie pierwszego rzutu [47].

AMG 706

Zastosowanie AMG 706 w modelach zwierzęcych prowadziło do regresji guza, redukcji przepływu krwi w naczyniach zaopatrujących guz nowotworowy oraz zmniejszenia przepuszczalności naczyń krwionośnych [53]. Planowane jest badanie porównujące skuteczność chemioterapii skojarzonej z AMG 706 lub bevacizumabem [47].

CP-547,632

Wykazano w badaniu I fazy u chorych na NSCLC, że selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR2 (do dawki 200 mg dziennie) w połączeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu jest dobrze tolerowany [54]. W badaniu I/II fazy u chorych na NSCLC uprzednio nie poddanych żadnemu leczeniu chemicznemu nie zaobserwowano jednakże zwiększenia odsetka obiektywnych odpowiedzi klinicznych po dołączeniu tego leku do chemioterapii [54].

AZD2171

Badania przedkliniczne wykazały zahamowanie wzrostu NSCLC po zastosowaniu AZD2171, natomiast badania I fazy – dobrą tolerancję leczenia tym preparatem [55]. Aktualnie trwa wieloośrodkowe randomizowane badanie II fazy (w sytuacji braku niepokojących działań niepożądanych badanie to ma zostać przekształcone w badanie III fazy), prowadzone przez the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ma ono na celu ocenę skuteczności skojarzenia AZD2171 z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu w stosunku do wyłącznej chemioterapii. Warto podkreślić, że badanie to obejmuje również chorych, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego czy przerzuty do mózgu [47].

Inne leki wykazujące aktywność antyangiogenną u chorych na NSCLC

VEGF Trap

VEGF Trap jest rozpuszczalnym receptorem dla VEGF, który ma za zadanie wychwytywanie krążącego we krwi VEGF. Jest to związek powstały z fuzji fragmentu Fc IgG1 z zewnątrzkomórkowymi domenami receptorów VEGFR1 i VEGFR2, odpowiedzialnymi za łączenie VEGF [56]. W zwierzęcych modelach ekperymentalnych VEGF Trap blokuje wzrost nowych naczyń krwionośnych i prowadzi do uszkodzenia już istniejących [56]. U chorych na NSCLC, opornych na cisplatinę i erlotynib jest on obecnie testowany pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa [47].

Talidomid

Talidomid – związek przed wielu laty wycofany z rynku farmaceutycznego z uwagi na swoje działanie teratogenne, ponownie zyskał zainteresowanie badaczy z powodu właściwości immunomodulacyjnych i antyangiogennych. Jest doustnym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu – α (TNF- α) [57]. W badaniu II fazy zastosowanie karboplatyny, irynotekanu w skojarzeniu z talidomidem u chorych na NSCLC w IIIB/IV stadium zaawansowania choroby wiązało się z dobrą tolerancją leczenia, ale nie spełniło pokładanych w talidomidzie nadziei na poprawę wyników leczenia [57]. Aktualnie prowadzonych jest kilka badań II fazy oceniających skuteczność tego leku u chorych na NSCLC (w skojarzeniu z docetakselem w postępowaniu drugiego rzutu w III/IV stadium zaawansowania choroby lub w połączeniu z karboplatyną i gemcytabiną w leczeniu neoadiuwantowym chorych w II/IIIA stadium zaawansowania choroby). Trwa również badanie III fazy zorganizowane przez *Eastern Cooperative Oncology Group* – 3598, któremu poddawani są chorzy w III stadium zaawansowania NSCLC, zakwalifikowani do leczenia radioterapią i chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) w połączeniu z talidomidem lub *placebo* [47].

Leczenie chorych na NSCLC inhibitorami angiogenezy w skojarzeniu z lekami interferującymi z aktywnością receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR)

Koncepcja połączenia skuteczności leków hamujących aktywność VEGF i EGFR u chorych na NSCLC jest bardzo atrakcyjna, bowiem wykorzystuje nie tylko możliwość uzyskania efektu addytywnego, ale też supradytywnego. Hamowanie aktywności EGFR wiedzie do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych i ich dojrzewania, oraz do pobudzenia apoptozy [58]. Ponieważ EGFR pobudza syntezę czynników stymulujących angiogenezę (VEGF, bFGF, TGF- α , IL-8), interferowanie z jego aktywnością wpływa też na zahamowanie angiogenezy [59, 60]. Ponadto, stwierdzono istnienie wzajemnych relacji pomiędzy receptorami z rodziny EGFR i VEGFR. Po-

legają one m.in. na aktywacji kinazy jednego receptora przez pobudzenie drugiego; aktywacji jednego receptora przez zaktywowaną kinazę drugiego receptora; bądź też do interakcji pomiędzy składowymi kilku różnych, ale podobnych, szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego (zjawiska oddziaływania krzyżowego – *cross-talk* i fosforylacji krzyżowej – *cross-phosphorylation*) [61].

Istnieje możliwość dwojakiego interferowania z VEGFR i EGFR. Mianowicie można zastosować dwa różne leki: jeden hamujący proces angiogenezy (np. bevacizumab), drugi natomiast – blokujący EGFR (np. erlotynib). Takie postępowanie pozwala na dostosowanie optymalnej dawki każdego z leków celem uzyskania określonego celu przy akceptowalnej toksyczności leczenia. Trwają dwa badania III fazy, oceniające ten sposób leczenia chorych na NSCLC w III lub IV stadium zaawansowania choroby [47]. Mianowicie w badaniu ATLAS u chorych na NSCLC (z wyłączeniem chorych na raka płaskonabłonkowego) testowana jest skuteczność bevacizumabu w połączeniu z erlotynibem lub z *placebo* w pierwszym rzucie leczenia, natomiast w badaniu BeTa Lung – erlotynibu z bevacizumabem lub bez tego leku angiogenego – w postępowaniu drugiego rzutu. Prowadzone jest również badanie I/II fazy testujące skuteczność AMG 706 w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna) i z panitumumabem (przeciwciałem ludzkim skierowanym przeciwko EGFR) u chorych na zaawansowanego NSCLC.

Innym sposobem kojarzenia leków interferujących z procesem angiogenezy i z aktywnością EGFR jest zastosowanie jednego leku, który jednocześnie hamuje aktywność zarówno VEGFR, jak i EGFR (np. ZD6474) [62]. Przy czym, w tym przypadku nie jest do końca jasne, czy aktywność obu receptorów musi być hamowana w jednakowym stopniu oraz czy taki tzw. „podwójny” inhibitor w odpowiednim stopniu hamuje oba receptory. Aktualnie prowadzone jest badanie III fazy, oceniające efektywność dołączenia ZD6474 do docetakselu w leczeniu drugiego rzutu chorych na NSCLC [47].

Podsumowanie

Leczenie antyangiogenne wniosło do onkologii nowe nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na NSCLC. Stanowi ono specyficzny sposób postępowania przeciwnowotworowego. Zmusza onkologów i pacjentów do pojmowania zaawansowanego stadium NSCLC jako choroby przewlekłej, której, jak dotąd, nie jesteśmy w stanie wyleczyć. Można jednak wydłużyć życie chorych na ten nowotwór. Modyfikacja biologii guza staje się dominującym celem współczesnego podejścia do leczenia chorych na nowotwory w stadium znacznego zaawansowania choroby. W tym aspekcie hamowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych wraz z zastosowaniem klasycznej chemioterapii jest dogodną formą postępowania. Jeszcze lepsze wyniki leczenia może przynieść hamowanie procesów wiodących do pobudzenia angiogenezy, jak i blokowanie aktywności EGFR, czyli więcej niż jednego szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego, odpowiedzialnego

za rozwój nowotworu. Jednakże, brak dotąd pewności, czy leczenie skojarzone będzie akceptowalne pod kątem jego toksyczności. Zwiększenie częstości występowania zagrażających życiu powikłań (np. krwotoków płucnych) po zastosowaniu leczenia antyangiogenego u chorych na NSCLC zmusza klinicystów do dbałości o optymalny i skrupulatny dobór chorych do tego sposobu leczenia, jak też do przeprowadzenia dalszych badań nad bezpieczeństwem stosowania tego leku (z tym zamiarem planowane jest badanie MO19390, mające zrekrutować ok. 2000 chorych). W grupie chorych na płaskonabłonkowego raka płuca możliwość zastosowania bevacizumabu jednocześnie z chemio- i radioterapią będzie poddana weryfikacji w badaniu AVASQ, zaś odroczone rozpoczęcie terapii bevacizumabem (po dwóch kursach wyłącznie klasycznej chemioterapii) będzie testowane w badaniu BRIDGE. Do rozstrzygnięcia pozostaje szereg pytań i wątpliwości. Mianowicie, jedną z głównych niewiadomych jest właściwa sekwencja i miejsce bevacizumabu (lub innego leku antyangiogenego): czy powinien być stosowany w pierwszym, drugim rzucie leczenia chorych na ten nowotwór, czy też w postępowaniu (neo)adiuwantowym? Istnieją dane wskazujące, że zależność nowotworu od jednego czynnika proangiogenego zmniejsza się wraz z jego progresją, co może stanowić przesłankę do włączenia tego sposobu leczenia we wcześniejszym stadium zaawansowania NSCLC [63]. Ponadto, wcześniejsze wdrożenie postępowania antyangiogenego może zmniejszyć ryzyko występowania krwawień (brak martwicy w guzie, brak naciekania przez nowotwór ściany dużych naczyń krwionośnych, brak przerzutów do mózgu, itp.). Ponieważ w dotychczas przeprowadzonych badaniach leczenie bevacizumabem kontynuowano również po zakończeniu chemioterapii, nie wiadomo, czy zastosowanie tego leku wyłącznie w trakcie chemioterapii okazałoby się równie skuteczne. Czy powinien być on stosowany również po progresji choroby? Nieznany jest także najlepszy program chemioterapii, który byłby idealnym partnerem leków antyangiogenych. Nie można też zapomnieć o możliwości zastosowania chemioterapii podawanej w sposób metronomiczny, tzn. w małych dawkach, wykazujących efekt antyangiogeny, która doskonale wpasowywałaby się w koncepcję leczenia NSCLC (hamowanie wzrostu guza przy minimalnych działaniach toksycznych), jako choroby przewlekłej. W tym aspekcie należałoby sprawdzić, które cytostatyki spełniałyby najlepiej oczekiwania terapeutyczne. Konieczne byłoby również ustalenie optymalnego programu aplikowania tych leków. Nadal brak jest jednoznacznych czynników predykcyjnych w odniesieniu do skuteczności leczenia antyangiogenego.

Prof. dr hab. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
e-mail: m.wojtukiewicz@neostrada.pl
ewa.sierko@iq.pl

Piśmiennictwo

1. Jemal A, Murray T, Ward E i wsp. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Huisman C, Smit EF, Giaccone G i wsp. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3722-30.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell-lung cancer. *N Engl J Cancer* 2002; 346: 92-8.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
5. Bedano PM, Hanna NH. Salvage therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 582-7.
6. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
7. Thatcher N, Chang A, Parikh P i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
8. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF i wsp. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
10. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P i wsp. Efficacy and safety results from BO17704, a randomized, placebo-controlled phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2007; 5 Suppl 4: 356.
11. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P i wsp. Randomized, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *ASCO Annual Meeting* 2007; streszczenie LBA7514.
12. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat Med* 1995; 1: 27-31.
13. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1835-42.
14. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging view of anti-angiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62.
15. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237: 1-30.
16. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR. Interfering with hemostatic system components: possible new approaches to antiangiogenic therapy. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 145-56.
17. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rak J. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 5-20.
18. Manusco MR, Davis R, Norberg SM i wsp. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116: 2610-21.
19. Volm M, Koomagi R, Mattern J. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer. *Int J Cancer* 1997; 74: 64-8.
20. Imoto H, Osaki T, Taga S i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1007-14.
21. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A i wsp. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial growth factor and angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1427-32.
22. Han H, Silverman JF, Santucci TS i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 72-9.
23. Yuan A, Yu CJ, Kuo SH i wsp. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 432-41.
24. Fontanini G, Faviana P, Lucchi M i wsp. A high vascular content and overexpression of vascular endothelial growth factor are associated with unfavorable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 558-63.
25. Kaya A, Ciledag A, Gulbay BE i wsp. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. *Respir Med* 2004; 98: 632-6.
26. Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R i wsp. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer. *Lung* 2005; 183: 29-42.
27. Yano S, Nishioka Y, Goto H i wsp. Molecular mechanisms of angiogenesis in non-small cell lung cancer, and therapeutics targeting related molecules. *Cancer Sci* 2003; 94: 479-85.
28. Ischii H, Yazawa T, Sato H i wsp. Enhancement of pleural dissemination and lymph node metastasis of intrathoracic lung cancer cells by vascular endothelial growth factor. *Lung Cancer* 2004; 45: 325-37.
29. Kabbinnar FF, Wong JT, Ayala RE i wsp. The effect of antibody to vascular endothelial growth factor and cisplatin on the growth of lung tumors in nude mice. [streszczenie nr 2906] *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995; 36: 488.
30. Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA i wsp. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice. *Cancer Res* 2000; 60: 5117-24.
31. Abdollahi A, Lipson KE, Sckell A i wsp. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects. *Cancer Res* 2003; 63: 8890-8.
32. Sun J, Blaskovich MA, Jain RK i wsp. Blocking angiogenesis and tumorigenesis with GFA-116, a synthetic molecule that inhibits binding of vascular endothelial growth factor to its receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 3586-92.
33. Nakamura K, Yamamoto A, Kamishohara M i wsp. KRN633: a selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase that suppresses tumor angiogenesis and growth. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1639-49.
34. Ueda Y, Yamagishi T, Samata K i wsp. A novel low molecular weight VEGF receptor-binding antagonist, VEGA1102, inhibits the function of VEGF and *in vivo* tumor growth. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 16-24.
35. Takayama K, Ueno H, Nakanishi Y i wsp. Suppression of tumor angiogenesis and growth by gene transfer of a soluble form of vascular endothelial growth factor receptor into a remote organ. *Cancer Res* 2000; 60: 2169-77.
36. Harmey JH, Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumor cells: implications for anti-angiogenic therapy. *Bioessays* 2002; 24: 280-3.
37. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny WF i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
38. Sandler A, Gray R, Johnson DH. Bevacizumab for non-small-cell lung cancer. [Correspondence]. *N Engl J Med* 2007; 356: 1373-5.
39. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H i wsp. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852-9.
40. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M i wsp. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
41. Schiller JH, Harrington D, Belani CP i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
42. Eberhardt W, Reck M, von Pawel J i wsp. Subgroup results from a randomized, double-blind, multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin-gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study BO17704. *Eur J Cancer* 2007; 5 Suppl. 4: 362.
43. Hirsch V, Bannouna J, Kuo H I wsp. Review of pulmonary haemorrhage (PH) in non-small cell lung cancer (NSCLC) subjects receiving bevacizumab and cisplatin plus gemcitabine on protocol B)17704. *Eur J Cancer* 2007; 5 Suppl. 4: 365.
44. Bannouna J, von Pawel J, Zatloukal P i wsp. Management of hypertension (HTN) in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line cisplatin and gemcitabine with bevacizumab or placebo-results from randomized phase III trial BO17704. *Eur J Cancer* 2007; 5 Suppl. 4: 359.
45. Wilhelm SM, Carter C, Tang L i wsp. 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* 2004; 64: 7099-109.
46. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fossella F i wsp. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7002.

47. Giaccone G. The potential of antiangiogenic therapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1961-70.
48. Mendel DB, Laird AD, Xin X i wsp. *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* 2003; 9: 327-37.
49. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ i wsp. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor β in preclinical models of human small lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471-8.
50. Schueneman AJ, Himelfarb E, Geng L i wsp. SU11248 maintenance therapy prevents tumor regrowth after fractionated irradiation of murine tumor models. *Cancer Res* 2003; 63: 4009-16.
51. Wood JM, Bold G, Buchdunger E i wsp. PTK787/ZK222584, 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* 2000; 60: 2178-89.
52. Yano S, Herbst RS, Shinohara H i wsp. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibiting of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 957-65.
53. Polverino A, Coxon A, Starnes C i wsp. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potently inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res* 2006; 66: 8715-21.
54. Cohen RB, Langer CJ, Simon G i wsp. A phase I randomized phase II, non-comparative, multicenter, open label trial of CP-547,632 in combination with paclitaxel and carboplatin or paclitaxel and carboplatin alone as firstline treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 81-9.
55. Laurie SA, Arnold A, Gauthier I i wsp. Final results of a phase I study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), in combination with carboplatin (C) + paclitaxel (T) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3054.
56. Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity. *Clin Colorectal Cancer* 2004; suppl 2: S81-5.
57. Miller AA, Case D, Atkins JN i wsp. Phase II study of carboplatin, irinotekan, and thalidomide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 832-6.
58. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res* 2003; 284: 54-65.
59. Yoganathan TN, Costello P, Chen X i wsp. Integrin-linked kinase (ILK): a "hot" therapeutic target. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1115-9.
60. Galetic I, Andjelkovic M, Meier R i wsp. Mechanism of protein kinase B activation by insulin/insulin-like growth factor-1 revealed by specific inhibitors of phosphoinositide 3-kinase-significance for diabetes and cancer. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 409-425.
61. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F i wsp. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
62. Ciardiello F, Caputo R, Damiano V i wsp. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1546-56.
63. Rak J, Yu JL, Kerbel RS i wsp. What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors? *Cancer Res* 2002; 62: 1931-4.

Otrzymano: 14 stycznia 2008 r.

Przyjęto do druku: 18 lutego 2008 r.