

Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Angiogeneza w strukturze anatomicznej, czynnościowej i informacyjnej chorych na uogólnionego raka piersi

Angiogenesis in anatomy, activity and information in patients with advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii
— Instytut
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 20 00
Faks: +48 (22) 644 00 24
e-mail: tpienkowski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Postęp współczesnej biologii umożliwia identyfikację czynników molekularnych, które mają wpływ na dynamikę wzrostu nowotworów złośliwych. Angiogeneza, czyli proces powstawania nowych naczyń w obrębie zmian nowotworowych, jest niezbędna dla wzrostu guza pierwotnego i rozwoju przerzutów. Z badań podstawowych wynika, że zahamowanie tego procesu może prowadzić do regresji nowotworu. Z tego powodu hamowanie angiogenezy może być istotnym sposobem leczenia chorych na raka piersi. Najistotniejszą rolę w procesie neoangiogenezy odgrywa czynnik wzrostu śródbłonka naczyń. Wykazano, że przeciwciało monoklonalne — bewacyzumab — hamuje aktywność tego czynnika u chorych na uogólnionego raka piersi. Przeprowadzono duże randomizowane badania III fazy, w których w grupach leczonych eksperymentalnie stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksem lub docetaksem, a w grupach kontrolnych jedynie paklitaksel lub docetaksel. Na podstawie tych badań wykazano, że w leczeniu pierwszego rzutu chorych na uogólnionego raka piersi leczenie skojarzone z udziałem bewacyzumabu powoduje wydłużenie czasu do progresji i zwiększenie odsetka odpowiedzi terapeutycznych w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z taksanami jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem u chorych na zaawansowanego raka piersi. Inne metody leczenia antyangiogenne są obecnie przedmiotem intensywnych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: uogólniony rak piersi, angiogeneza, bewacyzumab

ABSTRACT

Angiogenesis, the process of new blood vessel formation, is required for tumor growth and metastasis. There is preclinical evidence supporting the role of neoangiogenesis in tumor progression and metastasis. Vascular endothelial growth factor plays the key role in angiogenesis. The inhibition of angiogenesis may be an effective treatment for patients with advanced breast cancer. Bevacizumab, monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor is active in breast cancer patients. A large randomized III phase clinical trials demonstrated a significant benefit in progression free survival and clinical response rate from addition of bevacizumab to paclitaxel or docetaxel for first line treatment of advanced breast cancer. Bevacizumab plus paclitaxel or docetaxel is effective and safe treatment in patients with advanced breast cancer. Other antiangiogenic therapies are now under intensive clinical research.

Key words: advanced breast cancer, angiogenesis, bevacizumab

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A22–A25

Przegląd badań klinicznych

Każdy nowotwór piersi jest strukturą patologiczną. Do tychczas niewiele wiadomo o wadliwej selekcji sygnałów, która powoduje, że taka patologiczna struktura w ogóle powstaje. Do niedawna niewiele było także wiadomo o powodach, dla których się ona utrwała i rozwija. Zaobserwowano natomiast duże zróżnicowanie pod względem dynamiki tych struktur. Należy zastanowić się, od czego zależy ta dynamika. Okazało się, że nowotwory piersi tworzą swoiste autokonstrukcje. Za ich fundament można obecnie uznać sposób, w jaki nowotwór zapewnia sobie własny system zasilania energetycznego, czyli autonomiczne w dużym stopniu unaczynienie. Proces tworzenia tego systemu i zapewnienia mu trwałości nazwano neoangiogenezą.

Termin ten oznacza złożony proces biologiczny, w którym dochodzi do wytworzenia naczyń kapilarnych odżywiających guz nowotworowy i włączających nowotwór bezpośrednio w krwioobiegi osoby chorej. Naczynia te powstają z istniejących fizjologicznie naczyń włosowatych. Proces jest aktywowany przez komórki nowotworowe, które pod wpływem niedotlenienia wydzielają cytokiny stymulujące permanentnie cały proces. Kluczową rolę odgrywa tu czynnik stymulujący wzrost komórek śródbłonnka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Na komórkach śródbłonnka znajdują się receptory dla tego czynnika. Połączenie go z odpowiednimi receptorami prowadzi do aktywacji szlaków przewodzenia sygnałów wewnątrzkomórkowych i do stymulacji komórek śródbłonnka. Proces tworzenia nowych naczyń stwarza guzowi pierwotnemu możliwości wzrostu, a ponadto umożliwia powstawanie przerzutów [1]. Wykazano, że u chorych na raka piersi istnieje zależność pomiędzy nasileniem procesu neoangiogenezy a przebiegiem choroby. Wysokie stężenie VEGF i duża gęstość naczyń w obrębie guza nowotworowego są złymi czynnikami rokowniczymi [2].

Jak z tego wynika, zahamowanie angiogenezy może być skutecznym sposobem leczenia raka piersi. Istnieje kilka sposobów hamowania tego procesu. Ze względu na kluczową rolę czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń oddziaływanie na procesy biologiczne związane z działaniem tego białka stało się metodą leczenia nowotworów złośliwych — w tym raka piersi.

Leczenie takie na obecnym etapie rozwoju farmakopei onkologicznej umożliwia bewacyzumab — lek, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym właśnie przeciwko VEGF. Wiązanie bewacyzumabu z rozpuszczalnym VEGF hamuje jego aktywność biologiczną, co prowadzi do zahamowania angiogenezy, a co się z tym wiąże — zahamowania także wzrostu nowotworu [3]. W badaniach *in vitro* wykazano zależną od dawki zdolność bewacyzumabu do hamowania indukowanej przez VEGF proliferacji, migracji i przeżycia komórek śródbłonnka.

Unaczynienie zmian nowotworowych różni się strukturą łożyska naczyniowego od prawidłowych naczyń krwionośnych. Naczynia powstające w wyniku neoangiogenezy mają chaotyczny, gęsty zdeorganizowany przebieg. Ściany naczyń powstających w tym procesie są cienkie, występują w nich liczne otwory. Właśnie budowa naczyń w guzie nowotworowym powoduje, że ciśnienie wewnątrz guza jest większe, a jego utlenowanie — mniejsze. Bewacyzumab powoduje zmniejszenie gęstości naczyń i ich uporządkowanie. Wskutek tego zwiększa się stężenie leków przeciwnowotworowych wewnątrz guza [4]. W badaniu I/II fazy, którym objęto chore na zaawansowanego raka piersi, uprzednio intensywnie leczone z powodu uogólnienia procesu nowotworowego, wykazano aktywność bewacyzumabu w monoterapii [5].

W randomizowanym badaniu III fazy u chorych uprzednio leczonych z powodu raka piersi porównano skuteczność kapecytabiny skojarzonej z bewacyzumabem z efektywnością monoterapii kapecytabiną. Bewacyzumab podawano w dawce 15 mg/kg co 21 dni, a kapecytabinę w dawce 2500 mg/m² dziennie w dniach 1.–14. co 21 dni. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane i skutkowało obiektywną odpowiedzią terapeutyczną u 19,8% leczonych. U chorych leczonych wyłącznie kapecytabiną odpowiedź uzyskano u 9,1% pacjentek. Różnica pod względem odsetka uzyskanej odpowiedzi jest statystycznie znamiennej ($p = 0,001$). Mediana czasu do progresji i mediana czasu przeżycia całkowitego nie różniły się w sposób statystycznie istotny pomiędzy grupami. Przyczyną takich wyników może być fakt, że włączane do badania chore były w zaawansowanym stadium choroby. Uwzględniając rosnącą w czasie przebiegu nowotworu liczbę czynników proangiogennych, można sądzić, że zastosowanie bewacyzumabu może być skuteczniejsze we wcześniejszej fazie choroby [6]. W celu zweryfikowania tej hipotezy przeprowadzono randomizowane badanie III fazy, do którego włączono chore na uogólnionego raka piersi, których uprzednio nie leczono chemicznie z powodu uogólnionego stadium tej choroby (badanie E2100). Chore losowo przydzielano do grupy, w której podawano paklitaksel lub do grupy, w której stosowano leczenie skojarzone (paklitaksel i bewacyzumab). W badaniu tym wszystkie chore otrzymywały paklitaksel w dawce 90 mg/m² w dniach 1., 8. i 15., co 28 dni. Bewacyzumab podawano w dawce 10 mg/kg w dniach 1. i 15. W obu grupach leczenie prowadziło do progresji lub wystąpienia objawów toksycznych, uniemożliwiających jego kontynuowanie. W grupie chorych stosujących leczenie skojarzone w przypadku konieczności odstawienia paklitakselu z powodu toksyczności terapię bewacyzumabem kontynuowano. Protokół badania zakazywał podawania bewacyzumabu chorym, które przydzielono do leczenia jedynie paklitaksellem. W badaniu wzięły udział 722 chore. W około

90% były to chore, u których komórki nowotworowe nie wykazywały nadmiernej ekspresji receptora HER2. Mediana czasu do progresji w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony wynosiła 11,8 miesiąca, a grupie otrzymującej leczenie wyłącznie paklitaksel — 5,9 miesiąca. Wartości te różnią się w sposób statystycznie znamienne ($p < 0,001$). U chorych otrzymujących paklitaksel w leczeniu uzupełniającym bewacyzumab spowodował wydłużenie mediany czasu do progresji z 3 do 12 miesięcy ($p < 0,001$). Również odsetek odpowiedzi obiektywnych u chorych leczonych w sposób skojarzony był większy i wynosił 36,9%, podczas gdy u leczonych jedynie paklitaksel wynosił on 21,2% — różnica również jest statystycznie znamienna ($p < 0,001$). Mediana przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących bewacyzumab wynosiła 26,7 miesiąca, a u leczonych jedynie paklitaksel — 25,2 miesiąca. Wartości te nie różnią się w sposób statystycznie znamienne ($p = 0,16$). Analiza podgrup wykazała, że leczenie z udziałem bewacyzumabu jest skuteczniejsze niż monoterapia paklitaksel i to niezależnie od zawartości receptorów dla estrogenów i progestagenów, rodzaju leczenia uzupełniającego i lokalizacji przerzutów. We wszystkich analizowanych grupach wiekowych mediana czasu do progresji u chorych otrzymujących leczenie skojarzone była dłuższa niż u chorych leczonych paklitaksel. Zaobserwowano jednak obniżanie skuteczności leczenia skojarzonego wraz ze zwiększeniem wieku chorych.

Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra. U żadnej chorej nie wystąpiły krwawienia w stopniu 4, a krwawienia w stopniu 3 odnotowano u 0,5% chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Powikłania zakrzepowozatorowe występowały rzadko, ale u chorych leczonych w sposób skojarzony częściej występowały mózgowo epizody niedokrwienne (1,9% vs. 0%; $p = 0,02$). Neutropatia w w stopniu 3 lub 4 (9,3% vs. 2,9%; $p < 0,001$), zespół znużenia (8,5% vs. 4,9%; $p = 0,04$) i bóle głowy (2,2% vs. 0%; $p = 0,008$) były częstsze u chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Również u chorych leczonych w sposób skojarzony częściej obserwowano infekcje w stopniu 3 lub 4 niż w grupie przyjmującej jedynie paklitaksel (9,3% vs. 2,9% $p < 0,001$). Najczęstszym objawem niepożądanym związanym ze stosowaniem bewacyzumabu było nadciśnienie tętnicze. Stwierdzono je u 14,8% chorych leczonych z zastosowaniem bewacyzumabu, przy czym jedynie u jednej chorej było to powikłanie w stopniu 4. U chorych leczonych wyłącznie paklitaksel nie obserwowano nadciśnienia ($p < 0,001$). U 3,5% chorych otrzymujących bewacyzumab wystąpiła proteinuria, a u chorych leczonych wyłącznie paklitaksel powikłania tego nie odnotowano ($p < 0,001$). Jakość życia u chorych leczonych z zastosowaniem monoterapii i otrzymujących leczenie skojarzone istotnie się nie różniła.

Można zatem podsumować, że zastosowanie w pierwszej linii leczenia paklitakselu skojarzonego z bewacyzumabem powoduje 2-krotne wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z monoterapią paklitaksel. Leczenie to jest bezpieczne [7].

W celu ustalenia skuteczności programów złożonych z bewacyzumabu i innych leków podjęto wiele badań III fazy. W czasie konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2008 r. ogłoszono wyniki randomizowanego badania III fazy AVADO, w którym porównano dwa sposoby dawkowania bewacyzumabu w skojarzeniu z docetaksel podawanym co 21 dni z monoterapią docetaksel. Dawka bewacyzumabu wynosiła 15 mg/kg, co 21 dni lub 7,5 mg/kg również co 21 dni. Do badania włączano chore wcześniej nieleczone chemicznie z powodu uogólnionego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora HER2. Leczenie chemiczne w tym badaniu przerywano po 6 lub 9 cyklach, a nie prowadzono do progresji, tak jak w badaniu E2100. Dodatkową różnicę między tymi badaniami stanowi fakt, że w badaniu AVADO stosowano podwójnie ślepe próby. Leczenie z zastosowaniem bewacyzumabu niezależnie od dawki leku było bardziej skuteczne niż monoterapia docetaksel. Mediana czasu do progresji w grupie chorych stosujących docetaksel wynosiła 8 miesięcy, u chorych otrzymujących bewacyzumab w dawce 15 mg/kg — 8,8 miesiąca, a przy dawce 7,5 mg/kg — 8,7 miesiąca. Dodanie bewacyzumabu powodowało znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu do progresji. Obiektywna odpowiedź na leczenie u chorych leczonych z zastosowaniem bewacyzumabu była większa niż u pacjentek otrzymujących docetaksel. Nie zaobserwowano różnicy pod względem wyników leczenia w zależności od przyjętego sposobu dawkowania bewacyzumabu. Profil toksyczności był podobny jak w badaniu E2100 [8].

Wyniki uzyskane w badaniach E2100 i AVADO wskazują na aktywność programów leczenia, w skład których wchodzi taksany i bewacyzumab. Wydłużenie mediany czasu do progresji w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab w badaniu AVADO było mniejsze niż w E2100. Badanie AVADO przeprowadzono z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (z użyciem placebo). Zakładano w nim podawanie docetakselu w maksymalnej liczbie 6 lub 9 kursów. W badaniu E 2100 stosowano paklitaksel do czasu progresji choroby. Czynniki te mogły wpłynąć na różnicę między wynikami tych badań. Obecnie trwają badania kliniczne, których celem jest ocena działania bewacyzumabu w leczeniu uzupełniającym.

Innym sposobem hamowania neoangiogenezy jest oddziaływanie na wewnątrzkomórkowe szlaki przewodzące sygnały stymulujące neoangiogenezę. Sunitynib — doustny inhibitor kinazy tyrozynowej, hamujący czynność receptorów dla VEGF i PDGFR- β wykazał

aktywność u chorych uprzednio leczonych z powodu uogólnionego raka piersi. W badaniu II fazy po zastosowaniu tego leku odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 14%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności, zespół znużenia i nadciśnienie tętnicze [9]. Innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, których skuteczność bada się u chorych na raka piersi, są: sorafenib, watalamib i wandetamid.

Szczególne zainteresowanie budzą jakościowo nowe sposoby leczenia polegające na stosowaniu programów złożonych wyłącznie z leków celowanych. W niedużym badaniu II fazy oceniono program, w skład którego wchodziły lapatinib i bewacyzumab. Do badania włączono chore na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, które uprzednio otrzymały trastuzumab. Spośród 21 badanych chorych odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 3 pacjentek [10].

W innym badaniu II fazy zastosowano schemat złożony z lapatinibu i inhibitora receptora dla VEGF — pazopanibu. Z przedstawionych danych wynika, że mediana czasu do progresji jest dłuższa u chorych otrzymujących leczenie skojarzone [11].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że przewlekłe częste podawanie niewielkich dawek niektórych leków cytostatycznych może wywoływać apoptozę komórek śródbłonna. Ten sposób leczenia nazwano chemioterapią metromoniczną. Przeprowadzono bardzo mało badań klinicznych oceniających ten sposób postępowania. W badaniu II fazy oceniono niskie doustne dawki metotreksatu i cyklofosfamidu. Do badania włączono chore uprzednio intensywnie leczone z powodu uogólnionego raka piersi. Korzyść kliniczną odniosło 32% chorych [12]. W badaniu randomizowanym porównano skuteczność chemioterapii metromonicznej z taką samą chemioterapią skojarzoną z bewacyzumabem. W grupie chorych leczonych z udziałem bewacyzumabu osiągnięto obiektywną odpowiedź u 29%, a u leczonych wyłącznie chemioterapią — u 10%. W obu grupach tolerancja leczenia była dobra [13].

Dzięki wykorzystaniu wyników badań podstawowych istnieje możliwość skutecznego leczenia chorych na raka piersi za pomocą leków, które działają na komórki śródbłonna naczyń wewnątrz guza nowotworowego. Leczy się nowotwór, nie działając bezpośrednio na komórki raka. Wywierany efekt ma działanie cytostatyczne, a nie cytotoksyczne. Głównym parametrem odpowiedzi do zmierzenia skuteczności takiego leczenia jest korzyść kliniczna i czas do progresji.

Na obecnym etapie wiedzy bewacyzumab jest antyangiogennym lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych na uogólnionego raka piersi. Badania III fazy wykazały, że lek ten bezpiecznie może być stosowany w połączeniu z taksanami i kapecytabiną. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie z udziałem bewacyzumabu jest bardziej skuteczne we wcześniejszej

fazie choroby. Program złożony z paklitakselu i bewacyzumabu stanowi nową możliwość w leczeniu pierwszego nawrotu u chorych na raka piersi.

Możliwości leczenia z wykorzystaniem leków antyangiogennych nie są w pełni wykorzystane i dlatego prowadzi się liczne badania nad aktywnością bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z innymi lekami antyangiogennymi.

Wiedza o angiogenezie i dochodzenie do jej praktycznych zastosowań zawiera w sobie połączenie wiadomości o strukturach anatomicznych i o strukturach czynnościowych nowotworu. Naczynia powstające wewnątrz guza nowotworowego stanowią też drogę, którą przekazywane mogą być czynniki wzrostu, cytokiny i inne substancje mające wpływ na tempo wzrostu i zdolność do dawania przerzutów. To zmienia perspektywę poznawczą onkologii, czyniąc z niej naukę o przywracaniu organizmowi choremu na raka jego spójności unicestwianej przez nowotwór.

Piśmiennictwo

1. Sledge G. Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 11): 104–110.
2. Weidner N., Folkman J., Pozza F. i wsp. Tumor angiogenesis a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1875–1887.
3. Wang Y., Fei D., Vanderlaan M. i wsp. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody *in vitro* angiogenesis. *Angiogenesis* 2004; 7: 335–345.
4. Wilders H., Guetens G., De Boeck G. i wsp. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1979–1986.
5. Cobleigh M., Langmuir V., Sledge G. i wsp. A phase I/II dose escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (supl. 16): 117–124.
6. Miller K., Linnea I., Chap L., Holmes F. i wsp. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 792–799.
7. Miller K., Wang M., Gralow J. i wsp. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2007; 357: 2666–2676.
8. Miles D., Chan A., Romeiu G. i wsp. Randomized, double blind placebo-controlled phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): Abs. LBA 1011.
9. Miller K., Burstein H., Elias A. i wsp. Phase II study of SU 11248, a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (16 supl.): Abs. 563.
10. Rugo H., Franco S., Munster P. i wsp. A phase II evaluation of lapatinib and bevacizumab in HER2+ metastatic breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26: Abs 1042.
11. Slamon D., Gomez H., Kabbinnar F. i wsp. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26: Abs 1016.
12. Colleoni M., Rocca A., Sandri M. i wsp. Low dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 73–80.
13. Burstein H., Spiegel D., Kindsvogel K. i wsp. Metronomic chemotherapy with or without bevacizumab for advanced breast cancer: randomized phase II study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94: 6.