

Ewa Sierko^{1, 2}, Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 2}

¹Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Białostockie Centrum Onkologii

Podstawy skojarzenia leczenia antyangiogennego z radioterapią

Rationales for combining antiangiogenic treatment and radiotherapy

Adres do korespondencji:

Dr med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny

w Białymstoku

Białostockie Centrum Onkologii

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

Tel.: +48 (85) 664 67 83

e-mail ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Terapia antyangiogenna jest jednym z głównych obszarów zainteresowań współczesnej onkologii. Skojarzenie konwencjonalnej, czyli cytotoksycznej chemioterapii, z nową generacją leków interferujących z procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza nowotworowego poprawia wyniki leczenia części chorych na nowotwory. Radioterapię stosuje się w leczeniu ponad połowy pacjentów cierpiących z powodu choroby nowotworowej. U chorych poddanych radioterapii z założeniem radykalnym istotnym problem klinicznym jest pojawienie się radiooporności, ponieważ prowadzi ona do braku kontroli miejscowej i regionalnej nowotworu. W warunkach eksperymentalnych skojarzenie radioterapii z lekami antyangiogennymi, które ukierunkowane są na proliferujące i migrujące komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, prowadzi do zwiększonej wrażliwości tych komórek na działanie energii jonizującej. Ponadto, paradoksalnie, zastosowanie leków antyangiogennych może prowadzić do zwiększenia utleniania komórek nowotworowych, co bezpośrednio przekłada się na zwiększenie radiowrażliwości nowotworu i poprawę wyników leczenia chorych. Jednak należy pamiętać, że dołączenie leczenia antyangiogennego do radioterapii może doprowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań popromiennych. W pracy omówiono podstawy patofizjologiczne skojarzenia obu powyższych metod i przesłanki przemawiające za celowością podjęcia prób klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem takiego sposobu postępowania przeciwnowotworowego.

Słowa kluczowe: leki antyangiogenne, radioterapia, angiogeneza, niedotlenienie, VEGF, powikłania popromienne

ABSTRACT

Antiangiogenic treatment is among the most intensively studied fields in oncology. To date, cytotoxic chemotherapy in combination with therapy based on interfering with new vessel formation within the tumor was documented to improve survival in a subset of cancer patients.

Over 50% patients suffering from cancer undergo radiation therapy. In patients receiving definite radiotherapy radioresistance is a great obstacle, since it prevents loco-regional tumor control. In experimental studies the combination of radiation therapy with agents which are directed to proliferating and migrating endothelial cells results in an increased radiosensitivity of the cells to ionizing radiation. Furthermore, paradoxically, antiangiogenic therapy administration may lead to improved oxygenation of cancer cells, which directly contributes to increased cancer radiosensitivity and improved treatment results of cancer patients. However, it should be emphasized that combination of antiangiogenic treatment with radiation therapy may increase the risk of radiation sequels.

Pathophysiological rationales for combining of the two mentioned above methods in the therapy of cancer patients as well for introducing such treatment strategy into clinical trials were discussed.

Key words: antiangiogenic agents, radiation therapy, angiogenesis, hypoxia, VEGF, radiation complications

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A62–A68

Wstęp

Jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory stanowi radioterapia, którą stosuje się u ponad 50% pacjentów. Jednak u wielu pacjentów nie udaje się uzyskać długotrwałej kontroli miejscowej nowotworu. Śmierć komórki po zastosowaniu radioterapii jest wynikiem uszkodzenia DNA lub pobudzenia innych, niezależnych od DNA mechanizmów, prowadzących do apoptozy i/lub martwicy komórek. Tlen jest uznanym czynnikiem promienioczułym. Połączenie tlenu z rodnikami powstałymi wskutek napromienienia nasila uszkodzenia DNA. Z kolei niedotlenienie wiąże się z występowaniem oporności na radioterapię. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że komórki napromieniane w warunkach niedotlenienia są 3-krotnie mniej wrażliwe na działanie energii jonizującej niż poddane radioterapii w warunkach tlenowych [1]. Również w warunkach klinicznych, między innymi u chorych na raka szyjki macicy, na nowotwory okolicy głowy i szyi oraz na mięsaki tkanek miękkich, wykazano, że niedotlenienie komórek guza wpływa na zmniejszoną odpowiedź nowotworu na radioterapię i skutkuje progresją choroby [2–5].

W ostatnim czasie zaobserwowano, że „celem” promieniowania jonizującego są nie tylko nowotworowe komórki klonogenne. Apoptoza komórek śródbłonna (ECs, *endothelial cells*) naczyń krwionośnych, do której dochodzi w wyniku zastosowania radioterapii, prowadzi pośrednio do efektu przeciwnowotworowego [6]. Jednak wdrożenie radioterapii doprowadza do uwalniania przez komórki nowotworowe różnych cytokin, między innymi czynnika indukowanego niedotlenieniem-1a (HIF-1 α , *hypoxia-inducible factor-1 α*), które hamują apoptozę ECs, co sprzyja pojawieniu się radiooporności nowotworu [7]. Czynniki HIF-1 α — czynniki transkrypcyjne syntetyzowane przez komórki podczas niedotlenienia — stymulują metabolizm ATP, proliferację komórek i aktywację p53 [8]. W warunkach niedotlenienia HIF-1 α dimeryzuje z HIF-1 β , tworząc kompleks, który przemieszcza się do jądra komórkowego i łączy się z promotorem genu odpowiedzialnego za syntezę czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), co skutkuje zwiększoną syntezą tego ostatniego [9]. Czynniki VEGF nie tylko stymulują angiogenezę, ale też jest tak zwanym czynnikiem przetrwania (*survival factor*) dla ECs [10]. W większości nowotworów u ludzi, na przykład w niedrobn-

komórkowym raku płuca (NDRP), gwiazdziakach mózgu, rakach jelita grubego czy też rakach przełyku, nadmierna ekspresja HIF-1 α wiąże się z nadmierną ekspresją VEGF i ze zwiększoną gęstością naczyń w obrębie nowotworu [11]. Interesujące są wyniki badań przedklinicznych, w których wykazano, że komórki nowotworowe w guzach nawrotowych po uprzednio zastosowanej radioterapii charakteryzują się większą zdolnością tworzenia przerzutów niż komórki w ognisku pierwotnym nowotworu [12]. Wiąże się to ze zwiększeniem odsetka komórek niedotlenionych w guzach nowotworowych, a w konsekwencji — z pobudzeniem w nich syntezy czynników wpływających stymulująco na proces powstawania przerzutów nowotworowych, na przykład interleukiny 8, receptora urokinazy (uPAR, *urokinase plasminogen activator receptor*) [12, 13]. Stąd też brak kontroli miejscowej i/lub regionalnej nowotworu może prowadzić nie tylko do progresji miejscowej choroby, ale też powstawania przerzutów nowotworowych do narządów odległych.

W rozwijającym się guzie nowotworowym występują zarówno skupiska komórek nowotworowych przewlekle niedotlenionych (co wynika z utrzymującej się niedostatecznej dyfuzji tlenu), jak i skupiska komórek nowotworowych znajdujących się w stanie tak zwanego ostrego lub przejściowego niedotlenienia (spowodowanego zmiennymi warunkami w przepływie krwi w tym obszarze). Otóż warto podkreślić, że choć przewlekle niedotlenienie komórek nowotworowych sprzyja powstawaniu przerzutów, ostre niedotlenienie nowotworu stymuluje w większym stopniu tworzenie przerzutów odległych [13]. Przypisuje się to większemu odsetkowi komórek nowotworowych guza będących w stanie ostrego niedotlenienia niż przewlekle niedotlenionych oraz większemu potencjałowi przerzutowemu wykazywanemu przez komórki znajdujące się w stanie ostrej hipoksji [13].

Patofizjologię procesu angiogenezy szeroko omówiono w innym artykule niniejszego suplementu (Wojtukiewicz, Sierko: *Podstawy terapii antyangiogennej chorych na nowotwory*), stąd też w bieżącej pracy zwrócono uwagę jedynie na szczególnie istotne aspekty angiogenezy w odniesieniu do leczenia chorych na nowotwory za pomocą skojarzenia radioterapii i leczenia interferującego z powstawaniem naczyń krwionośnych. Tlen i składniki odżywcze nie mogą przedostawać się z naczyń krwionośnych do komórek nowotworowych, które położone są dalej niż 2–3 mm od ściany naczynia

krwionośnego, dlatego wzrost nowotworu powyżej 2–3 mm³ zależy od wytworzenia przez nowotwór własnej sieci naczyń krwionośnych z naczyń gospodarza [14]. Jednak sieć ta jest bardzo nieregularna, budowa ścian naczyń — nieprawidłowa, zaś przepływ krwi — chaotyczny i turbulentny. Powstałe nowe naczynia limfatyczne oraz krwionośne charakteryzują się zwiększoną przepuszczalnością ścian, co sprzyja powstawaniu przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych i/lub narządów odległych. Ważne jest, że unaczynienie guza nowotworowego wpływa na warunki mikrośrodowiska panującego w jego obrębie (utlenowanie komórek nowotworu, ciśnienie śródmiąższowe itd.), co w bezpośredni sposób przekłada się na skuteczność radioterapii, chemioterapii, immunoterapii i hipertermii. Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do ECs w tkankach prawidłowych komórki te zlokalizowane w obrębie nowotworów dzielą się około 40-krotnie szybciej i charakteryzują się ekspresją cząsteczek adhezyjnych i receptorów czynników wzrostu, co sprzyja ich proliferacji, adhezji i migracji [14].

Istnieją dwie grupy leków interferujących z funkcją naczyń: leki hamujące angiogenezę (nie dopuszczające do powstania nowych naczyń krwionośnych) oraz leki niszczące istniejącą już w guzie nowotworowym sieć naczyń krwionośnych. Ze względu na ograniczoną objętość artykułu skoncentrowano się na tym pierwszym aspekcie postępowania.

W eksperymentalnych badaniach przedklinicznych wykazano, że skojarzenie radioterapii z leczeniem antyangiogennym zwiększa odsetek wyeliminowanych komórek nowotworowych w porównaniu z wyłącznym zastosowaniem każdej z metod [15–17]. Podanie przeciwciała skierowanego przeciwko receptorowi VEGF (VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor receptor 2*) prowadzi do normalizacji unaczynienia wewnątrz guza nowotworowego, a w konsekwencji do poprawy utlenowania komórek nowotworowych, co bezpośrednio wpływa na większą regresję guza nowotworowego po radioterapii niż w przypadku zastosowania wyłącznie radioterapii [18]. Interesujące jest jednak, że leczenie cediranibem (ADZ2171, inhibitorem kinazy tyrozynowej wszystkich receptorów VEGFR, PDGFR i c-KIT) co prawda prowadzi do normalizacji unaczynienia wewnątrz nowotworu, ale jest to proces odwracalny i przemijający [19]. Mianowicie, u chorych na glejaka wielopostaciowego poddanych leczeniu z zastosowaniem tego preparatu antyangiogenego po 28 dniach od momentu włączenia leku ponownie zaobserwowano brak hierarchicznej sieci naczyń krwionośnych i wzrost ciśnienia śród-tkankowego w guzie nowotworowym [19]. Wskazuje to na konieczność doboru odpowiedniej sekwencji obu powyższych metod postępowania oraz wyboru właściwego okresu czasu, w którym powinna być zastosowana radioterapia w odniesieniu do

momentu podania leczenia antyangiogenego. Ponadto niezwykle istotne będzie monitorowanie utlenowania guza nowotworowego, na przykład za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), aby zapobiec paradoksalnemu spadkowi skuteczności leczenia konwencjonalnego. Dotychczas dostępne wyniki badań przedklinicznych dotyczących sekwencji stosowania radioterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogenym nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wyboru optymalnego sposobu łączenia obu metod ze względu na całkowity brak standaryzacji tych badań. Istnieje bowiem znaczna rozbieżność sposobów napromieniania (jedna dawka vs. frakcjonowane napromienianie; różnica w wysokości dawki pojedynczej, różne dawki frakcyjne i dawka całkowita, odmienna liczba frakcji, różny odstęp czasu pomiędzy nimi itp.), jak też zróżnicowanie preparatów antyangiogenych, których skuteczność była przedmiotem badań. Ponadto, istnieją różne programy kojarzenia obu tych metod leczenia (lek antyangiogeny przed radioterapią, w jej trakcie, po jej zakończeniu). Zróżnicowane są także modele doświadczalne wykorzystane w powyższych badaniach [20].

Warto podkreślić, że nieprawidłowe unaczynienie w obrębie guza nowotworowego oraz panujące w nim wysokie ciśnienie śródmiąższowe są przyczyną słabszej przenikalności leków cytotoksycznych, na przykład cisplatyny, i przeciwciał monoklonalnych, na przykład przeciwciała przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) do komórek nowotworowych podczas radioterapii skojarzonej z leczeniem systemowym. Wykazano, że leczenie antyangiogenne, które prowadzi do normalizacji sieci naczyń krwionośnych w nowotworze, poprawia jednocześnie penetrację cytostatyków do nowotworu, a w konsekwencji zwiększa odsetek eliminowanych komórek nowotworowych [21]. Ciekawe w tym zakresie obserwacje pochodzą z badań nad skutecznością cediranibu w leczeniu ludzkiego glejaka wielopostaciowego wzrastającego u zwierząt eksperymentalnych: podanie tego leku antyangiogenego skutkowało zmniejszeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych i zmniejszeniem obrzęku naczyniopochodnego [19].

Radioterapia stymuluje angiogenezę poprzez indukowanie syntezy tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) w ECs [22]. Indukuje również pojawienie się przejściowego niedotlenienia wewnątrz guza nowotworowego, które stymuluje syntezę VEGF oraz ekspresję jego receptora VEGFR-2 [18, 23–25]. Natomiast VEGF — jak wspomniano wcześniej — chroni ECs przed cytotoksycznym działaniem radioterapii [24–26]. Dołączenie więc leczenia antyangiogenego do radioterapii może niwelować proangiogenne efekty wywołane tym sposobem leczenia cytotoksycznego i poprawiać jego skuteczność. Po-

nadto należy pamiętać, że popromienne uszkodzenie naczyń sprzyja zmniejszeniu odsetka przeżywających komórek nowotworowych po radioterapii [6]. Warto również wspomnieć, że największy wpływ leczenia antyangiogenego uzyskuje się wówczas, gdy jest ono zastosowane we wczesnym etapie rozwoju nowotworu (w modelu eksperymentalnym odpowiada to 7. dniu od momentu wszczepienia komórek nowotworowych) [27]. Ponadto, VEGF może w sposób parakryny stymulować namnażanie się komórek nowotworowych (również charakteryzujących się obecnością receptora VEGF) i ECs znajdujących się poza obszarem napromieniania [28]. Skojarzenie więc radiochemioterapii z leczeniem antyangiogenym mogłoby doprowadzić do zahamowania wzrostu niewielkich nowotworowych ognisk przerzutowych (np. zlokalizowanych w regionalnych węzłach chłonnych lub odległych narządach), które nie wytworzyły jeszcze własnego unaczynienia. Istotne jest również, że powstające w tych ogniskach *de novo* naczynia krwionośne zależą w początkowym etapie waskularyzacji od jednego czynnika proangiogenego (zazwyczaj VEGF), zaś wraz z rozwojem choroby nowotworowej lub w przypadku zablokowania jednego czynnika stymulującego angiogenezę komórki nowotworowe uruchamiają drogi zastępcze, poprzez które indukują powstanie nowych naczyń krwionośnych [29, 30]. Należy również pamiętać, że wyłączne leczenie antyangiogenne charakteryzuje się niewielką, bo około 10-procentową skutecznością, zaś w trakcie tej terapii dochodzi do stopniowego zmniejszania się jej efektywności [9, 31–33]. Wieloletnie badania eksperymentalne i doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności bevacuzumabu w leczeniu chorych na raka jelita grubego, raka piersi czy niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wskazują na zasadność podjęcia prób leczenia preparatami antyangiogenymi chorych na powyższe nowotwory we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego [9, 31–33]. Stwarza to możliwość skojarzenia leczenia antyangiogenego z radioterapią, będącą integralną częścią postępowania przeciwnowotworowego u wielu z tych pacjentów.

Inhibitory angiogenezy mogą doprowadzić do wystąpienia niedotlenienia w guzie nowotworowym, co obserwowano w badaniach eksperymentalnych przy długotrwałym zastosowaniu leków interferujących z aktywnością VEGF. Dochodzi wówczas do zapadnięcia się naczyń krwionośnych i powstania skupisk komórek nowotworowych, które są słabo utlenowane. Może to być przyczyną zarówno radiooporności i progresji miejscowej nowotworu, jak i powstania przerzutów odległych [34]. Dołączenie frakcjonowanej radioterapii do leczenia antyangiogenego niweluje niedotlenienie wywołane wyłącznym leczeniem antyangiogenym, zwiększa promieniowrażliwość komórek nowotworowych, a w konsekwencji zwiększa odsetek komórek nowotworowych

podlegających apoptozie oraz wydłuża okres odrostu guza nowotworowego (TGD, *tumor growth delay*) [35]. Istotnym aspektem w rozważaniach nad zasadnością skojarzenia radioterapii z leczeniem antyangiogenym jest fakt występowania w nowotworze tak zwanych komórek klonogennych (tj. nowotworowych komórek macierzystych). Charakteryzują się one potencjałem nieograniczonego rozplemu, przebywaniem często w spoczynkowej fazie cyklu komórkowego, względną opornością na czynniki wzrostu, zdolnością przekształcania się w różne typy komórek w obrębie guza nowotworowego [36, 37]. Pozostawanie tych komórek w stanie spoczynku nawet do około 1 roku może być przyczyną niepowodzenia leczenia cytotoksycznego [38]. Warto podkreślić, że komórki klonogenne mogą być głównym źródłem czynników proangiogenych w guzie nowotworowym, co wykazano między innymi w gljakach złośliwych mózgu [37].

Możliwość nasilenia odczynu popromiennego wskutek skojarzenia radioterapii z leczeniem antyangiogenym

Radioterapia nie tylko prowadzi do zniszczenia komórek nowotworowych, ale też wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, czyli powikłań popromiennych. Powikłania te mogą pojawić się w trakcie leczenia energią jonizującą (ostry odczyn popromienny), po zakończeniu radioterapii jako następstwo ostrego odczynu popromiennego (*consequential late effect*) oraz wiele miesięcy/lat po zakończeniu powyższego leczenia (późny odczyn popromienny). Nie zawsze dochodzi do klinicznego ujawnienia się odczynu popromiennego w trakcie radioterapii i we wczesnym okresie po jej zakończeniu, ponieważ niektóre narządy, na przykład nerki, odpowiadają późnym odczynem popromiennym na zastosowaną radioterapię. Pewne uszkodzenia popromienne pozostają na trwałe w napromienionych komórkach prawidłowych, przy czym komórki te mogą właściwie funkcjonować przez wiele lat. Uszkodzenia te mogą ujawnić się po upływie lat od zakończenia radioterapii, na przykład wskutek urazu czy zabiegu chirurgicznego. Podłoże molekularne zmian popromiennych w tkankach prawidłowych w obszarze napromieniania jest bardzo skomplikowane i w pełni go nie poznano. Istotne jest jednak, że uszkodzenie sieci naczyniowej w prawidłowych tkankach również wpływa na powstanie i manifestację kliniczną powikłań popromiennych. Stąd też dołączenie leczenia antyangiogenego do radioterapii może mieć wpływ na funkcjonowanie tkanek prawidłowych, zarówno w trakcie radioterapii, jak też wiele lat po jej zakończeniu. Niektóre leki antyangiogenne *per se* indukują powstawanie pew-

nych powikłań ze strony różnych narządów. W związku z tym warto przeanalizować dostępne dane z badań eksperymentalnych i wczesnych badań klinicznych dotyczących wpływu leków antyangiogennych na uszkodzenie tkanek i na potencjalny efekt niepożądany radioterapii.

Toksyczność skórna

Dotychczas przeprowadzono tylko jedno badanie, którego celem była ocena nasilenia powikłań ze strony skóry podczas skojarzenia radioterapii z leczeniem interferującym z angiogenezą. W badaniu tym nie wykazano zwiększenia toksyczności skórnej po dołączeniu leczenia antyangiogennego (DC101 — przeciwciało monoklonalne przeciwko VEGFR) do radioterapii [20]. Nie zaobserwowano też zwiększenia intensywności ostrych ani późnych powikłań popromiennych ze strony skóry w innych badaniach oceniających skuteczność powyższej strategii postępowania terapeutycznego.

Toksyczność sercowa

Po zastosowaniu sunitynibu lub imatynibu obserwowano zmniejszoną wartość frakcji wyrzutowej serca lub uszkodzenia mięśnia sercowego [39, 40]. Martwicę mięśnia sercowego opisywano po zastosowaniu ZD6126 [41]. U chorych poddanych terapii bewacyzumabem 2-krotnie częściej występują przejściowe ataki niedotlenienia mięśnia sercowego, ostre stany niedotlenienia mięśnia sercowego, zawały serca niż u pacjentów, u których nie zastosowano tego leczenia antyangiogennego [42]. Istotnie częściej też obserwowano występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGF — PTK787/ZK [43]. W związku z tym radioterapia obszaru klatki piersiowej (np. w przypadku raka piersi, raka płuca czy chłoniaków) w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym powinna być szczególnie wnikliwie rozważona (występowanie chorób współistniejących) oraz precyzyjnie zaplanowana i realizowana (z wykorzystaniem nowoczesnych technik radioterapii i kontroli jakości napromieniania), gdyż zwiększenie częstości i nasilenia powikłań popromiennych ze strony mięśnia sercowego może doprowadzić do pogorszenia komfortu życia chorych i/lub paradoksalnie — do skrócenia czasu ich przeżycia całkowitego.

Toksyczność płucna

Należy podkreślić, że chorzy na NDRP bardzo często cierpią jednocześnie na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Interesujące, że u nałogowych palaczy oraz u chorych na POChP w stadium średnie-

go zaawansowania klinicznego w ECs tętnicy płucnej stwierdza się zwiększoną ekspresję VEGF [44, 45]. W modelu eksperymentalnym hamowanie aktywności VEGFR poprzez zastosowanie SU5416 prowadziło do apoptozy alveocytów. W tym aspekcie należy pamiętać, że głównymi komórkami odpowiedzialnymi za powstanie późnego odczynu popromiennego ze strony płuc w postaci zwłóknienia popromiennego są właśnie alveocyty II rzędu. W trakcie radioterapii komórki podścieliska i ECs wydzielają różne cytokiny, między innymi czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*), który z jednej strony jest czynnikiem stymulującym angiogenezę, z drugiej zaś — bierze udział w powstawaniu popromiennego zapalenia płuc i ich włóknienia. Interesujące dane uzyskano w badaniach przeprowadzonych u zmutowanych myszy — brak genu kodującego syntezę PDGF skutkowało ubytkiem miofibroblastów pęcherzykowych [46]. W związku z powyższym zastosowanie leczenia antyangiogennego wraz z radioterapią mogłoby zmniejszyć popromienne włóknienie tkanki płucnej.

Radioterapia może prowadzić również do uszkodzenia chrząstek oskrzeli. Warto wspomnieć, że także zastosowanie VEGF *Trap* prowadziło do zmniejszenia liczby drobnych naczyń krwionośnych w obrębie chrząstek tchawicy [47], zaś w trakcie terapii bewacyzumabem zaobserwowano występowanie niegojących się owrzodzeń chrząstki nosowej [48].

W badaniach II fazy z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na NDRP zanotowano podwyższone ryzyko występowania poważnych powikłań krwotocznych. Po wykluczeniu z dalszych badań chorych na raka płaskonabłonkowego, zlokalizowanego centralnie, uniknięto podobnych powikłań w badaniu III fazy [49].

Toksyczność nerwowa

Nie można wykluczyć, że hamowanie angiogenezy może nasilać toksyczność w odniesieniu do układu nerwowego wywołaną zastosowaniem radioterapii (np. uszkodzenie pnia mózgu, nerwów wzrokowych, rdzenia kręgowego, splotu barkowego, nerwów obwodowych itp.). Powyższe obawy wynikają z faktu, że VEGF, poza działaniem pobudzającym tworzenie naczyń krwionośnych, wywiera efekt neurotropowy i neuroprotekcyjny w stosunku do neuronów i komórek glejowych oraz stymuluje proliferację i jest czynnikiem przetrwania dla macierzystych komórek nerwowych w warunkach *in vivo* [50]. Ponadto, VEGF reguluje angiogenezę w przypadku niedotlenienia mózgowia oraz pobudza regenerację nerwów tworzących rdzeń kręgowy po jego uszkodzeniu [50].

Toksyczność jelitowa

U chorych po radio- lub radiochemioterapii obszaru miednicy małej lub jamy brzusznej często obserwuje się ostre i późne powikłania popromienne ze strony jelit. Leczenie antyangiogenne może istotnie nasilać powikłania jelitowe u tych chorych. Odnotowano dwa śmiertelne przypadki ostrego niedokrwiennego zapalenia jelita grubego powikłanego perforacją ściany jelita u chorych, u których be-wacyzumab zastosowano 4–16 miesięcy po poprzedniej radioterapii obszaru miednicy małej [51]. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do zastosowania tego leku antyangiogenego w okresie przedoperacyjnym (np. w skojarzeniu z przedoperacyjną radiochemioterapią chorych na raka odbytnicy), ponieważ gojenie rany pooperacyjnej wymaga sprawnie przebiegającego procesu regeneracyjnego, w którym angiogeneza odgrywa istotną rolę.

Wnioski

Skojarzenie frakcjonowanej radioterapii z leczeniem antyangiogenym stanowi atrakcyjną opcję postępowania przeciwnowotworowego. Większość badań przedklinicznych wskazuje na korzystny efekt leków antyangiogenych polegający na poprawie utlenowania komórek nowotworowych i zwiększenia ich promieniowrażliwości. Istotnym aspektem dołączenia tego sposobu leczenia do radioterapii jest to, że leki te niwelują proangiogenne działanie promieniowania jonizującego. Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu opracowania optymalnej sekwencji stosowania obu metod oraz czasu trwania leczenia antyangiogenego (efekt przejściowy). Zmaksymalizowanie efektu przeciwnowotworowego (synergizm, efekt addytywny) oraz zminimalizowanie ryzyka zmniejszenia efektywności konwencjonalnej radioterapii jest przecież nadrzędnym celem skojarzenia obu metod leczenia chorych na nowotwory. Ponadto należy pamiętać o możliwości zwiększenia toksyczności leczenia wskutek skojarzenia obu metod. Istnieje również potrzeba zdefiniowania markerów niedotlenienia i radiowrażliwości komórek nowotworowych, które nie tylko pozwoliłyby wyodrębnić grupę chorych mogących odnieść największą korzyść ze skojarzenia radioterapii z leczeniem antyangiogenym, ale też umożliwiłyby dostosowanie czasu trwania leczenia antyangiogenego do zmieniających się warunków panujących w obrębie nowotworu w trakcie radioterapii.

Piśmiennictwo

- Zeman E.M. Biological basis of radiation oncology. W: Gunderson L.L. i Tepper J.E. (red.). *Clinical Radiation Oncology*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000: 1–41.
- Höckel M., Schlenger K., Aral B. i wsp. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.* 1996; 56: 4509–4515.
- Sundfor K., Lyng H., Rofstad E.K. Tumor hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br. J. Cancer* 1998; 78: 822–827.
- Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W. i wsp. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother. Oncol.* 1999; 53: 113–117.
- Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W. i wsp. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res.* 1996; 56: 941–943.
- Garcia-Barros M., Paris F., Cordon-Cardo C. i wsp. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; 300: 1155–1159.
- Moeller B.J., Cao Y., Li C.Y. i wsp. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* 2004; 5: 429–441.
- Moeller B.J., Dreher M.R., Rabbani Z.N. i wsp. Pleiotropic effects of HIF-1 blockage on tumor radiosensitivity. *Cancer Cell* 2005; 8: 99–110.
- Hicklin D.J. Ellis L.M. Role of vascular growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1011–1027.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999; 237: 1–30.
- Hirota K., Semenza G.L. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 59: 15–26.
- Rofstad E.K., Mathiesen B., Kindem K. i wsp. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res.* 2006; 66: 6699–6707.
- Rofstad E.K., Galappathi K., Mathiensen B. i wsp. Fluctuating and diffusion-limited hypoxia in hypoxia-induced metastasis. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 1971–1978.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat. Med.* 1995; 1: 27–31.
- Lee C.G., Heijn M., di Tomaso E. i wsp. Anti vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res.* 2000; 60: 5556–5570.
- Hess C., Vuong V., Hegyi I. i wsp. Effect of VEGF receptor inhibitor PTK787/ZK222584 combined with ionizing radiation on endothelial cells and tumor growth. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 2010–2016.
- Li J., Huang S., Armstrong E.A. i wsp. Angiogenesis and radiation response modulation after vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) blockage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 1477–1485.
- Winkler F., Kozin S.V., Tong R.T. i wsp. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockage governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 2004; 6: 553–563.
- Batchelor T.T., Sorensen A.G., di Tomaso E. i wsp. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11: 83–95.
- Horsman M.R., Siemann D.W. Pathophysiologic effects of vascular-targeting agents and the implications for combination with conventional therapies. *Cancer Res* 2006; 66: 11520–11539.
- Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
- Sorveaux P., Brouet A., Havaux X. i wsp. Irradiation-induced angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy. *Cancer Res.* 2003; 63: 1012–1019.
- Abdollahi A., Lipson K.E., Han X. i wsp. SU5416 and SU6668 attenuate the angiogenic effects of radiation-induced tumor cell growth factor production and amplify the direct anti-endothelial action of radiation *in vitro*. *Cancer Res.* 2003; 63: 3755–3763.
- Gorski D.H., Beckett M.A., Jaskowiak N.T. i wsp. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res.* 1999; 59: 3374–3378.
- Kermani P., Leclerc G., Martel R. i wsp. Effect of ionizing radiation on thymidine uptake, differentiation, and VEGFR2 receptor expression in endothelial cells: the role of VEGF(165). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 213–220.
- Gaffney D.K., Haslam D., Tsodikov A. i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affects overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 922–928.
- Yano S., Muguruma Y., Matsumori Y. i wsp. Antitumor vascular

- strategy for controlling experimental metastatic spread of human small-cell lung cancer cells with ZD6474 in natural killer-depleted severe combined immunodeficient mice. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 8789–8798.
28. Chung Y., Jian J.J., Cheng S.H. i wsp. Sublethal irradiation induces vascular endothelial growth factor and promotes growth of hepatoma cells: implications for radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2706–2715.
 29. Moffat B.A., Chen M., Kariaapper M.S. i wsp. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) causes a paradoxical increase in tumor blood flow and up-regulation of VEGF-D. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1525–1532.
 30. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Zacharski L.R. Interfering with hemostatic system components: possible new approaches to antiangiogenic therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 145–156.
 31. Liu W., Ahmad S.A., Reinmuth N. i wsp. Endothelial cell survival and apoptosis in the tumor vasculature. *Apoptosis* 2000; 5: 323–328.
 32. Yu J.L., Rak J.W., Comber B.L. i wsp. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science* 2002; 295: 1526–1528.
 33. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. i wsp. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 427–434.
 34. Pouyssegur J., Dayan F., Mazure N.M. Hypoxia signaling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006; 441: 437–443.
 35. Riesterer O., Honer M., Jochum W. i wsp. Ionizing radiation antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3518–3524.
 36. Jones R.J., Matsui W.H., Smith B.D. Cancer stem cells: are we missing the target? *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 583–585.
 37. Bao S., Wu Q., Sathornsumetee S. i wsp. Stemcell-like gliomas cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.* 2006; 98: 316–325.
 38. Naumov G.N., Bender E., Zurakowski D. i wsp. A model of human tumor dormancy: an angiogenic switch from the nonangiogenic phenotype. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 316–325.
 39. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. i wsp. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
 40. Kerkela R., Grazette L., Yacobi R. i wsp. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.* 2006; 12: 908–916.
 41. Beerepoot L.V., Radema S.A., Witteveen E.O. i wsp. Phase I clinical evaluation of weekly administration of the novel vascular-targeting agent, ZD6126, in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1491–1498.
 42. Saif M.W., Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2006; 5: 553–566.
 43. Koehne C., Bajetta E., Lin E. i wsp. Results of an interim analysis of multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 3508.
 44. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. i wsp. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1250–1256.
 45. Kierszniewska-Stepien D., Pietras T., Gorski P. i wsp. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Cytokine Net.* 2006; 17: 75–79.
 46. Bostrom H., Willetts K., Pekny M. i wsp. PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Cell* 1996; 85: 865–873.
 47. Baffert F., Thurston G., Rochon-Duck M. i wsp. Age-related changes in vascular endothelial growth factor dependency and angiopoietin-1 induced plasticity of adult blood vessels. *Circ. Res.* 2004; 94: 984–992.
 48. Fakhri M.G., Lombardo J.C. Bevacizumab-induced nasal septum perforation. *The Oncologist* 2006; 11: 85–86.
 49. Sierko E., Wojtukiewicz M.Z. Leczenie antyangiogenne chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory J. Oncol.* 2008; 58: 349–357.
 50. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signaling mechanism, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals* 2005; 14: 207–221.
 51. Lordick F., Geinitz H., Theisen J. i wsp. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1295–1298.