

Klinik Onkolojide Antianjiyogenik Ajanlar

ANTI-ANGIOGENIC AGENTS IN CLINICAL ONCOLOGY

Arzu YAREN, İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

Terapotik yaklaşımlar için hedeflerin belirlenmesi farmakolojik araştırmacıların her zaman gönlünde yatan temel konulardan birini oluşturmuştur. Anjiyogenezis veya daha özgün bir deyimle yeni damar oluşumu, son yıllarda kanser alanındaki araştırmaların aktif ilgi odağı haline gelmiştir. Halen anti-anjiyogenik ilaçlarla ilgili pek çok klinik araştırma yapılmasına rağmen, çok azı klinik kullanım aşamasına gelebilmiştir. Yine de, anti-anjiyogenik ilaçların geleceği ile ilgili beklentiler oldukça fazladır. Ek olarak, tümörün vasküler yapısını doğrudan hedef alan ilaçlarla ilgili son yıllarda kaydedilen gelişmeler, bu tamamlayıcı tedavi yaklaşımına olan ilginin tekrar yoğunlaşmasına neden olmuştur. Bu yazıda, anti-anjiyogenik tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi ve son yıllarda kaydedilen gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Anjiyogenez, anti-anjiyogenez tedavi, kanser

SUMMARY

The identification and validation of targets in cancer treatment is main goal of translational research. Angiogenesis, or more specifically tumour-initiated growth of new vessels, has been an active area of cancer research in recent years. Although there are currently many drugs exist in cancer clinical trials that are anti-angiogenics, few have yet reached the standard practice and there have been some setbacks along the way. Nevertheless, there remains a prevailing mood of optimism concerning the future for anti-angiogenic drugs. Recent developments in direct targeting of drugs to existing tumour vessels have also led to a resurgence of interest in this complementary approach. The purpose of this article is to provide a brief overview of where we stand with anti-angiogenic therapy and to outline the recent advances in vascular targeting.

Key words: Angiogenesis, anti-angiogenesis, cancer

İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

35340 Inciraltı-İZMİR

Tel: 0 (232) 412 37 26

Fax: 0 (232) 412 37 19

e-posta: ilhan.oztop@deu.edu.tr

Cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi halen kanser tedavisinde temel tedavi yaklaşımlarını oluşturmasına karşın, bu tedavilerle elde edilen başarıların sınırlı olması, araştırmacıları yeni tedavi yaklaşımları aramaya yöneltmiştir. Bu bağlamda son yıllarda en fazla ilgi çeken konulardan birisi hedefe yönelik tedaviler olup, bunlar içinde damar ve matriks yapısını hedefleyen tedavi yaklaşımları önemli bir yer tutmaktadır. Anjiyogenez kısaca yeni damar gelişimi olarak tanımlanmaktadır.

lanmakta, onkolojik anlamda ise pek çok enzimatik, sitokin, büyüme faktörleri ve reseptörlerinin yer aldığı tümör çevresinde, tümör büyümesi ve metastazı için gerekli olan yeni kapiller kan damarı oluşumu olarak ifade edilmektedir (Tablo I) (1). Tümörler, boyutlarının 1mm³ üzerine ulaşması durumunda büyümeleri ve metastaz potansiyellerini sürdürürebilmeleri için yeni kan damarına ihtiyaç gösterirler. Yeni kan damarı oluşumunun başlatılmasında anjiyogenezi uyaran moleküllerin

lerle inhibe eden moleküller arasındaki dengenin yaranlar lehine bozulması, yani "angiogenic switch" olayı önemli rol oynamaktadır (2). Tümör ile ilişkili anjiyogenezisin başlatılmasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kritik bir öneme sahiptir. VEGF ailesi VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE ve plasental büyüme faktörü (PlGF)'den oluşmaktadır. Reseptörleri ise VEGFA, VEGFB ve PlGF'ü bağlayan VEGF-R1 (Flt-1); VEGFA, VEGFC, VEGFD, VEGFE'ü bağlayan VEGF-R2 ile VEGFC ve VEGFD'yi bağlayan VEGF-R3'den oluşmaktadır (3). Ligand-reseptör ilişkisi artmış reseptör tirozin kinaz aktivitesine neden olacak olan hücre içi sinyal kaskadını başlatmaktadır. Bunun sonucunda da endotelial hücre çoğalması ve yeni damar oluşumu meydana gelmektedir. VEGF'ün artmış ekspresyonunun tümör evresi ve derecesinden bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (4). VEGF'nin yanı sıra basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF), Interlukin-8 ve Insulin-like growth factor (IGF) anjiyogeneziste rol alan diğer faktörler olup, her birinin kendine özgü reseptörleri bulunmaktadır. Dolayısıyla anjiyogeneziste rol alan bu basamakların inhibisyonu tümör büyümesinin durması ile sonuçlanmaktadır.

Tablo I. Proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler

Proanjiyogenik Faktörler	Anti-anjiyogenik faktörler
Angiopoetin-1	Angiostatin
FGF	Endostatin
VEGF	INF alfa, beta, gamma
TGFalfa, beta	IL-12
IL-8	TIMPs
G-CSF	TGFbeta
PDGF	TSP-1
Proliferin	PF4
TNF alfa	2-Methoxyestradiol
Placental GF	PAI

Tümör ile ilişkili anjiyogenezde rolü olan basamaklardan spesifik büyüme faktörleri, endotelial hücre

reseptörlerinin aktivasyonu, endotelial hücre proliferasyonu ve çoğalan endotel hücreleri ile ekstraselüler matris komponentlerinin etkileşimi hedefe yönelik ajanlarla inhibe edilebilmektedir. VEGF'nin endoteldeki reseptörlerine bağlanmasının monoklonal antikorlarla bloke edilmesi; VEGF-2, PDGF ve bFGF reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesinin spesifik inhibitörlerle inhibe edilmesi; trombospondin-1 (TSP-1), endostatin ve angiostatin gibi proteinlerle doğal olarak var olan anti-anjiyogenik proteinlerin taklit edilmek suretiyle endotel hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi ve endotel hücreleri ile ekstraselüler matris komponentleri arasında sinyal iletimini sağlayan adezyondan sorumlu hücre yüzey reseptörleri olan integrinlerin aktivitelerinin bloke edilmesi belli başlı örnekleri oluşturmaktadır.

Bu yazıda, anti-anjiyogenik tedavi yaklaşımlarının genel olarak gözden geçirilmesi ve anti-anjiyogenik ajanlarla ilgili olarak son yıllarda kaydedilen gelişmelerin ana hatlarıyla özetlenmesi amaçlanmıştır.

BAZAL MEMBRAN YIKILIMININ İNHİBİTÖRLERİ

Matriks Metalloproteinaz (MMP) İnhibitörleri

Hücreler arası, ekstraselüler ve bazal membranların çeşitli protein komponentlerini degrade eden çinko bağımlı endopeptidazlardır. Kollajenaz, jelatinaz, stromelizin gibi 20'ye yakın alt tipi vardır. Kanser invazyonu, metastazi ve anjiyogenezinde rol alırlar (Tablo II).

Batimastat ve marimastat, MMP-1, -2, -3, -7, -9'a karşı geliştirilmiş ilk sentetik MMP inhibitörleridir. Marimastat'ın batimastata göre daha iyi bir biyoyararlanımı vardır. Oral olarak 100 mg/gün dozunda, günde iki kez kemoterapi ile birlikte veya tek ajan olarak kullanılmaktadır (5-7). Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolorektal kanser ve meme kanserinde faz III, beyin ve pankreas kanserinde faz II çalışmaları bulunmaktadır (8). Pankreas kanserinde tek ajan gemsitabine üstünlük göstermediği bildirilmiştir (9). İleri evre mide kanserinde ise hastalıklız sağkoim ve genel sağkalm bakımından plaseboya göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (10).

Tablo II. Antiangiogenik ajanlar

Bazal membran yıkılımının inhibisyonu:
- Matris Metalloproteinaz İnhibitörleri: Batimastat, marimastat, AG3340, Neovastat, TIMPS
- uPA inhibitörleri: PAI-1,-2, uPA ab, uPAR Ab, Amiloride
- Kollajenaz inhibitörleri: Minosiklin, tetrasiklin türevleri, Kıkırdak türevi TIMP
Adezyon moleküllerinin inhibisyonu:
- İntegrin $\alpha\beta 3$ Ab (LM609, Vitaxin), İntegrin $\alpha\beta 5$ Ab
- İntegrin $\alpha\beta 3$ Antagonisti: Benzodiazepin türevleri
Aktive olmuş endotelial hücrelerin inhibisyonu
- Endojen inhibitörler: Endostatin, angiostatin, aaAT
- Migrasyonu ve /veya proliferasyonu inhibe edenler: INF- α , INF- γ , IL-12, Nitric oxide synthase inhibitörleri, TSP-1,TNP-470, Combretastatin
- In vivo angiogenez inhibitörü: Thalidomide
Angiogenik mediatörler ve reseptörlerinin inhibitörleri:
- FGF-2 inhibitörü:INF- α , PF-4
- FGF-2,VEGF, PDGF'e bağlananlar: Suramin ve analogları
- FGF-2 aktivitesinin inhibisyonu: PPS, Distamycin A analogları, FGF-2 Ab, antisense- FGF-2
- Heparine bağlanarak EC migrasyonu ve proliferasyonu inhibe eden: Protamine
- VEGF aktivitesini bloke eden: SU5416, VEGFR Ab (bevacizumab),
- COX inhibitörleri: Aspirin, NS-398
- TP antagonistleri: 6AT, 6A5BU, 7-DX
Hücre içi sinyalizasyonunun inhibitörleri
- Tyrosine kinase inhibitörleri: Genistein, Lavendustin A
- Tie-2 inhibitörü: Ang-2

Prinomastat/AG3340, MMP -2, -9, -3, -13'ü inhibe eden bir diğer MMP inhibitörüdür. 25mg/gün dozunda, ileri evre akciğer, prostat, böbrek, kolorektal kanser, melanom ve sarkomda kullanılmış olup, %25'den fazla oranda hastalık stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (11). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise gemsitabin/cisplatin kombinasyonuna prinomastat eklenmesi ek yarar sağlamıştır (5).

Neovastat, kıkırdaktan elde edilmiş olan endojen bir MMP inhibitördür. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-2'ye bağlanarak damarsal tomureklenmeyi bloke eder, angiostatin ekspresyonunu artırır, ayrıca fibroblast büyüme faktörü-2 aracılı angiogenezi de inhibe eder (11). Faz II çalışmalarda günde 60 mg - 240 mg doz aralığında kullanılmıştır. Tedaviye dirençli renal hücreli karsinomda yüksek doz uygulanan hastalarda median sağkalım, düşük doz uy-

gulanılardan 2 kat daha uzun olarak bulunmuştur. İki yılın sonunda bu hastaların %36'sunun yaşadığı rapor edilmiştir. Neovastata ilişkin en sık izlenen yan etkiler artralji, eklem şişliği ve myalji gibi kas iskelet sistemine ait yan etkilerdir. Özellikle 8 haftadan sonra inflamatuvar poliartrit tablosu gelişebilmektedir (12).

Kollajenaz İnhibitörleri

Tetrasiklin türevleri, çinko şelasyonu ile MMP (collagenase, MMP -1, -3, -13, -2, -9, gelatinase) aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Ayrıca MMP ekspresyonunda azalma, endojen MMP ve serin proteazların proteolitik ve oksidatif yıkımını sağlamaktadır. Doksisiklin'in osteosarkom, meme, prostat, melanom hücre serilerinde apoptosisi indüklediği, invazyon ve metastatik potansiyeli azalttığı saptanmıştır (Tablo II) (13).

ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN İNHİBİTÖRLERİ

İntegrin Antagonistleri

İntegrinler ($\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$) hücre içi ve ekstrasellüler membranlar arasında sinyal iletimini sağlayan adezyondan sorumlu hücre yüzey reseptörleridir. İntegrin antagonistlerinin VEGF, FGF'ler üzerinden etki ederek anjiyogenezi durdurduğu gösterilmiştir. Ayrıca tümör nekroz eden faktör (TNF- α) ve interferon (INF- γ)'nın integrinin hücre adezyonunu selektif olarak inhibe etmektedir (Tablo II) (11).

Vitaxin, anti-integrin antikordur. Adezyona bağlı sinyal iletimini inhibe eder ve apoptozisi indüklediği gibi endotelial tüp oluşumunu bloke eder. Haftada bir veya 3 haftada bir uygulanmaktadır. Ateş, titreme, bulantı ve flashng gibi antikor infüzyon reaksiyonları ortaya çıkabilir. Difenhidramin ve asetaminofen ile premedikasyon gereklidir. Leiomyosarkomlu bir hastada tümör hacmini azalttığı bildirilmiştir (14).

Cilengitide (EMD 121974), pentapeptid yapıda integrin $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ antagonistidir. Faz I/II çalışmalarında beyin tümörlerinde ve melanomda kullanılmıştır. Halsizlik, kaşıntı, cilt döküntüsü ve bulantı en sık izlenen yan etkileridir (15,16).

AKTİVE OLMUŞ ENDOTEL HÜCRE İNHİBİTÖRLERİ

Endojen İnhibitörleri

Angiostatin, aynı zamanda endojen bir inhibitör olup, plajminojenin 38-kD fragmanıdır. Endotelial hücre apoptozunu uyarır, hücre çoğalmasını, göçünü ve kapiller tüp oluşumunu inhibe eder. Ayrıca nötrofil aracılı anjiyogenezin de güçlü bir inhibitörüdür (11). Günde 240 mg/m² SC uygulama tolere edilebilir. İleri evre hastalarda gerçekleştirilen faz I çalışmada progresyona kadar geçen süreyi uzattığı saptanmıştır (17).

Endostatin, tip XVIII kollajenin 20 kD zincir bağlayan fragmanıdır. Angiostatine benzer etkileri vardır. Cyclin D1'i inhibe ederek G1 fazındaki duraklamayı sümüle eder, tirozin kinaz aracılı apoptozisi uyarır. Tropomyosinle birlikte mikrofilamanları etkileyerek, hücre motilitesini inhibe eder. Endostatine

bağlı tümör inhibisyonu B16-BL6 metastatik melanomada gösterilmiştir (11). Bolus tedavinin serumda pik ve alt düzeyleri arasındaki çeşitlilik oluşturması nedeniyle infüzyonel tedavi daha fazla tercih edilebilir. Çalışmalarda iyi bir etkinlik elde edilememiş olması doz ve uygulama şeması ile ilgili olabilir. Toksikitesi olmayan, anjiyogenezi inhibe etmek suretiyle önemli derecede tümörü geriletebilen eden bir ajandır (18).

Hücre Göçünü ve/veya Çoğalmasını İnhibe Edenler

Trombospondin-1, endotelial hücrelerin göç etmesini ve/veya çoğalmasını inhibe eden bir ajandır. Trombospondinler, hücre-hücre, hücre-matriks iletimini sağlayan ekstrasellüler glikoproteinlerdir. Anti-anjiyogenik etkilerinin yanında hücre adezyonu, motilitesi, proteaz aktivitesinin düzenlenmesi, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β aktivasyonu, trombosit aggregasyonu ve hücre yapısının organizasyonu gibi görevleri de vardır. Tümör baskılayıcı gen p53 tarafından regüle edildiği için, p53 mutasyonu ile TSP-1 üretimi kaybolmaktadır. Anjiyogenezi inhibe etmesi için transmembran reseptörü CD36'ya ihtiyaç duyar. Endotel hücrelerindeki Fas ligandını up-regüle ederek, apoptozise de yol açar (11). TSP-1'i kodlayan kromozom 15'de heterozigotinin kaybını küçük hücreli dış akciğer kanserinde %56, meme kanserinde %70 ve kolorektal kanserde %67 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19).

TNP-470, endotelial hücre göç etmesini, çoğalmasını ve kapiller tüp oluşumunu inhibe eden sentetik bir fumagilindir. Methionine amino-peptidase-2 (MetAP2), cyclin-dependent kinase 2 (CDK 2) ve retinoblastoma (Rb) protein fosforilasyonunu inhibe eder, telomeraz aktivitesini artırır, kaspaz sistemini inhibe eder. CDK inhibitörü p21'in birikimine neden olur, hücre siklusunu G1'den S'e geçerken durdurur (11). Hayvan deneylerinde tümörde küçülme metastazlarında gerileme görülmüştür (20). Doz sınırlayıcı toksisitesi tedavi kesildikten sonra kaybolabilen ataksi, konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı ve ajitasyonu içeren nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterizedir (21). Tek ajan olarak gün aşırı veya haftalık dozlarda kullanımı ile Kaposi sarkomu, servikal ve renal kan-

serde minor etkilerinin olduğu gösterilmiştir (11).

Combretastatin A-4, tubulin bağlayan bir ilaçtır ve proliferere olan endotelial hücelere selektif olarak toksisite gösterir. Tümörün geniş nekrozu ile kan akımını azaltır (11).

İn-Vivo Anjiyogenez İnhibitörleri

Thalidomide, bir glutamik asit türevidir. VEGF ve FGF-2 aracılığı ile anjiyogenezi inhibe eder. Solid tümörlerde hayal kırıklığına yol açmasına karşın, multiple myelomada etkili bulunmuştur (22). Günde 300 mg/m² dozunda kullanılmaktadır. Ayrıca TNF- α 'yı inhibe eder ve adezyon moleküllerini modüle eder, CD4/CD8 periferik lenfosit oranını düşürür (11). Renal hücreli kanserde 600 mg/gün dozunda kullanımı ile kısmi yanıt ve stabil hastalık sonucu elde edilmiştir (23). Yan etkileri sedasyon, kabızlık ve periferik nöropatidir (%10-30). Daha önce nöropati öyküsü olanlarda, yaşlılarda, nöropatiye neden olabilecek ilaç kullananlarda daha sık görülmektedir. Steroid ve antitansiyonlarla kombine edildiğinde tromboembolik olaylarda artma görülmüştür. Hipotansiyon ve bradikardi kardiyak toksisitesidir (11,23,24).

ANJİYOGENİK MEDIATÖRLER VE RESEPTÖRLERİNİN İNHİBİTÖRLERİ

Fibroblast Büyüme Faktörleri İnhibitörleri

Anjiyogenezde rol oynayan bir diğer mediatör olan fibroblast büyüme faktörü endotelial mitozu, migrasyonu ve morfogenezini stimüle ederler. FGF-1 damarsal tüp oluşumuna yol açarken, FGF-2 ve reseptörünün ekspresyonu malign transformasyon ve progresyonla ilişkili bulunmuştur. FGF-2'ye bağlı anjiyogenezi inhibe eden moleküller heparine benzer veya heparine bağlanarak aktivite gösterdiği için FGF-2'nin biyolojik aktivitesi ekstrasellüler heparin konsantrasyonuna bağlıdır. Suramin, Pentosan polisülfat, Polisülfonatlar FGF'yi inhibe eden ajanlardır. Antikoagulan yan etkileri terapötik etkilerini sınırlamaktadır (11). INF- α , FGF-2 ekspresyonunu azaltan karsinoid tümörlerde aktivitesi gösterilmiş olan bir ajandır. PD-ECGF (Platelet-derived endotelial cell growth factor) endotel hücre göçünü Thymidine Phosphorylase (TP) aracılığı ile yapar. TP meme, over,

endometrium, kolorektal ve pankreas kanseri gibi pek çok solid tümörden eksprese edilir. TP inhibitörleri 6-aminothymidine (6-AT), 6-amino-5 bromouracil (6A5BU), 7-deazaxanthine (7-DX) anti-anjiyogenik tedavide yeni bir adımdır (Tablo II) (11).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İnhibitörleri

Vasküler endotelial büyüme faktörü 45 kDa molekül ağırlığında heparin bağlayıcı bir glikoproteindir. Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinir. VEGF ailesi anjiyogenez ve lenfanjiyogenezin anahtar düzenleyicileridir (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Placental GF). Tümör stromasında ekstrasvasküler fibrin jelini oluşturur. Anti-apoptotik faktörleri (bcl-2, A1, survivin) artırarak yeni oluşmuş damarların apoptoza gitmesini önler. VEGF ve VEGFR (Flt-1, Flk-1/KDR, VEGFR-3, VEGFR-4, neuropilin-1)lerini hedef alan tedaviler klinikte giderek yaygınlaşmaktadır (Tablo II) (5,11,25).

Bevacizumab (thuMab-VEGF, Avastin), bir Anti-VEGF monoklonal antikorudur olup, VEGFR-2'yi selektif olarak inhibe eder. Metastatik kolon kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, kemoterapi ile kombine uygulandığında yanıt oranları ve hastaliksız sağkalım sonuçları, yalnız kemoterapinin uygulandığı hastalara göre daha üstün bulunmuştur (26-28). Metastatik kolon kanserli hastalarda iki haftada bir 5mg/kg dozunda 5-FU/LV ile kombine kullanıldığı bir çalışmada, yanıt oranı %40, progresyona kadara geçen zaman 7,4 ay ve median sağkalım süresi 21,5 ay olarak bulunmuştur (29). Irinotecan ve bolus 5-FU/LV ile kombinasyonunda ise yanıt oranı %45, median yanıt süresi 10,4 ay, progresyona kadar geçen süre 10,6 ay ve toplam sağkalım süresi 20,3 ay olarak tespit edilmiştir (28). Renal hücreli metastatik kanserli hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada progresyona kadar geçen sürede uzama ve %2,7 oranında kısmi yanıt elde edilmiştir (29). Daha önce tedavi almamış küçük hücreli dışı akciğer kanserinde carboplatin ve paklitaksel ile birlikte bevacizumab 15mg/kg dozunda kullanılmış, yanıt hızında ve progresyona kadar geçen sürede uzama bulunmuştur. Bu çalışmada nonskuamöz histolojisi olanlarda pulmoner hemorajiye daha az rastlanmıştır olup, diğer görülen yan etkiler hi-

pertansiyon, baş ağrısı, ateş ve titremedir (5).

IMC-1C11, VEGFR-2'ye spesifik bir diğer monoklonal antikordür (11). Tirozin kinaz inhibitörlerinden **SU5416 (Semaxanib)**, VEGFR-2'yi spesifik olarak, ayrıca Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü reseptörünü, VEGF-1 ve c-kit'i inhibe etmektedir. Haftada 2 kez 145mg/m² IV dozunda cisplatin ve gemisitabin ile kombine uygulamasında tromboemboli komplikasyonu nedeniyle hastalar tolere edememiştir. Haftada 2 kez 85 mg/m² dozunda uygulama güvenli gibi görünmektedir. Yan etkileri baş ağrısı bulantı, kusma, ishal, flebit ve allerjik reaksiyonlardır (5). Renal hücreli karsinom, mezotelyoma ve metastatik kolorektal kanser ile Kaposi Sarkomu'nda çalışmalar yapılmaktadır (5,30). Kolorektal kanserde 5-FU/IV (Mayo rejimi) ile kombine kullanıldığında objektif tümör yanıtı elde edilmesine karşın intolerabl bulunmuştur (30).

SU6668, Oral olarak kullanılan bir ajandır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, desmoid tümör ve sarkomda 1 yıldan daha uzun süreli kullanım ile hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır. 300 mg/m² dozundaki uygulamalarda idrar ve gaitada renk değişikliği, kas ve eklem ağrıları, göğüs ve bel ağrılarının neden olurken; 400-800 mg/m² dozunda perikardit, plöritik ağrı ve trombositopeniye yol açabildiği bildirilmektedir (5,11).

PTK787/ZK22584, yüksek dozlarda PDGFR, kök hücre reseptörünü (c-kit) bloke eder. Radyoterapiye dirençli tümörlerde radyoterapiye yanıtı arttırmaktadır. Günde 1200 mg dozunda kullanılmaktadır. Bulantı, halsizlik, baş dönmesi, derin ven trombozu ve transaminaz yüksekliği sık görülen yan etkilerdir (11).

AG013736, VEGFR-1,-2, PDGF'ü ve nöroendokrin tümörde ve küçük hücreli akciğer kanserinde eksprese olan, c-kiti bloke eden bir ajandır (11).

Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri

Prostaglandin G/H sentaz enzimi siklooksijenazi bloke ederek etki gösterir. Cox-1 tüm dokularda eksprese edilirken, Cox-2 beyin ve renal doku ile çoğu tümör dokusunda (baş-boyun, kolon, akciğer, meme, prostat, özefagus, mesane) eksprese edilmektedir (31).

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)'de sulindak ve selekoksib poliplerin büyümesini engelleyip, regresyonuna neden olmaktadır (32,33). Antiangiogenetik etkisini hipoksiye bağlı VEGF/VEGFR-1 ekspresyonunu inhibe ederek, apoptozu düzenleyerek ve integrin aracılı endotelial hücre göçünü inhibe ederek göstermektedir (11,34). Daha önce tedavi edilmiş kolorektal kanserli hastalarda kapesitabin ile selekoksib kullanımı sonucunda progresyona kadar geçen sürede uzama ile el-ayak sendromunda ve diarede azalma tespit edilmiştir (35). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde carboplatin ve paklitaksel ile birlikte selekoksib alanlarda patolojik ve klinik yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (36). Tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, myokard infarktüsü, imme) gibi yan etkileri, düşük doz aspirin kullanımı ile azaltılabilir.

IM862, intranazal olarak kullanılan bir COX inhibitörü olup, doğal öldürücü (NK) hücrelerini aktive eder, VEGF yapımını inhibe ederek antiangiogenetik etki gösterir. AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu'nda faz II çalışmada yanıt oranı %36; 6 aydan uzun stabil hastalık oranı %48 olarak bulunmuş, ancak faz III çalışmada klinik yararı görülmemiştir (37).

Carboxyamidotriazole(CAI), anjiyogenезin non-endotelial hücre spesifik inhibitörüdür. Transmembran kalsiyum akışının inhibisyonu ile tümör hücresinin motilitesini inhibe eder. MMP'ların yapımını azaltarak invazyonu ve hücre göçünü bloke eder (38). Tümör hücrelerinin büyümeleri ve stromal hücreler ile etkileşime girebilmeleri için proteozom düzenleyici proteinlere ihtiyaç vardır. Bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF)- κ B aracılığı ile IL-6, VEGF, hücre adezyon molekülleri ve antiapoptotik faktörler artmaktadır.

PS-341, NF- κ B aktivasyonu ile bloke eden bir selektif proteozom inhibitörüdür. Faz I çalışmalarında multiple myelomada etkili ve tolerabl olarak bulunmuştur (11).

DİĞER AJANLAR

Vinblastin, Paklitaksel, Dolestatin, Irsogladine, Radisizol, Siklosporin, Kaptopril, Protamin, Amilorid, Minosiklin, Benzodiazepin gibi ilaçların antiangi-

ogentik etkileri vardır. Ayrıca düşük doz 5-fluorourasil ve metotreksatın antiangiyojenik etkileri bulunmaktadır (39).

Antiangiyojenik tedavi alanında pek çok çalışma yapılmasına karşın, tedavi etkisizliği halen çözümlenememiştir. Endotelial hücrelerin embriyonik gelişim veya genetik faktörlerin etkisi ile heterojen özellikte olması, tümör hücre kitlesinin heterojenitesi tedavi etkisizliğinin en sık nedenleri olarak belirtilmektedir. Parakrin etki ile tümörün tamamen imha edilmekten korunması da tedaviye direnç oluşturmaktadır. Farklı doz ve uygulama şekilleri bir diğer tedavi yetersizliği nedenidir. Son yıllarda tümörün var olan vasküler yataktan kan akımının sağlaması (*vascular cooption*), endotelial hücrelerin katılımı olmaksızın tümör hücrelerinin kan damarlarını yeniden oluşturması (*vascular mimicry*), kemik iliği kök hücrelerinin angiyojeneze katılması ve tümörün intüepsiyon ile büyümesi gibi angiyojenikten bağımsız yolların ortaya çıkarılması tedavi etkisizliğinin nedenlerine ışık tutmaktadır (40).

Antiangiyojenik tedaviye direncin önlenmesi için standart tedavi ile antiangiyojenik ajanlar kombine edilebilir. Anti-VEGF antikorunun dozetaksel ile birlikte kullanılmasının, dozetaksel'in etkisini artırdığı gösterilmiştir. Çoklu antiangiyojenik ajanların kombinasyonu (INI ile TNP-470 gibi) veya hedefe yönelik diğer ajanlarla kullanımları bir diğer yöntem olabilir. Metronomik tedavi olarak adlandırılan düşük doz kemoterapinin uzun süreli kullanımı da direncin önlenmesi amacıyla kullanılabilir. Daha önce 3 haftada bir taksan tedavisi almış olan meme ve over kanserli hastalarda, düşük dozda haftalık taksan kullanımı ile %60'lara varan yanıtlar elde edilmiştir (41).

Sonuç olarak, antiangiyojenik ajanlar etki mekanizmaları, kullanım yolları ve toksisiteleri açısından standart kemoterapi ilaçlarından farklıdır. Antiangiyojenik tedavide amaç tümörün küçülmesinden çok tümörün stabilizasyonu olmalıdır. Erken faz çalışmaların ileri evre, tedaviye dirençli kanserli hastalarda yapılmış olması bu ilaçların etkinliğini yeterli kadar ortaya çıkaramamış olabilir. Bu ajanlarının tümörün vaskülarizasyon aşamasında veya büyümesinden önce,

yani kanser progresyonunun erken evrelerinde kullanımı daha etkili olabilir. Kanser biyolojisindeki gelişmeler tedavi alanlarının daha iyi belirlenmesine ışık tutarken, beraberinde yeni mekanizmalar, yeni ajanlar ve yeni tedavi seçeneklerini de ortaya çıkaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Lækens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253-270.
2. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257.
3. Marme D. The impact of anti-angiogenic agents on cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 607-620.
4. Eskens F. Angiogenesis inhibitors in clinical development: where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004; 90: 1-7.
5. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson S, Holden SN, Bergen M, Eckhardt SG. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 66-77.
6. Wojtowicz-Praga S, Torri J, Johnson M et al. Phase I trial of Marimastat, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2150-2156.
7. Primrose J, Bleiberg H, Daniel F et al. Marimastat in recurrent colorectal cancer: Exploratory evaluation of biological activity by measurement of carcinoembryonic antigen. *Br J Cancer* 1999; 79: 509-514.
8. Nelson AR, Fingleton BM, Rothenberg ML et al. Matrix metalloproteinase: Biological activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1135-1149.
9. Bramhall SR, Schulz J, Nemuna SJ et al. A double-blind placebo controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 161-167.
10. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer* 2002; 17: 1864-1870.
11. Kaban K, Herbst RS. Angiogenesis as a target for cancer therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16:

- 1125-1171.
12. Batist G, Champagne P, Hariton C et al. Dose-survival relationship in a phase II study of neovastat in refractory renal cell carcinoma patient (abstract). In: Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL), 2002.
 13. Purcell WT, Rudek MA, Hidalgo M. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 1189-1227.
 14. Guthel JC, Campbell TN, Pierce PR et al. Targeted antiangiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin $\alpha v \beta 3$. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3056-3061.
 15. MacDonald TJ, Taga T, Shimada H et al. Preferential susceptibility of brain tumors to the antiangiogenic effects of an αv integrin antagonist. *Neurosurgery* 2001; 48: 151-157.
 16. Holden SN, Morrow M, O'Bryant C et al. Correlative biological assays used to guide dose escalation in a phase I study of the antiangiogenic $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrin antagonist EMD 121974 (abstract). In: Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL), 2002.
 17. Voest EE, Beerepoot LV, Groenewegen G et al. Phase I trial of recombinant human angiostatin by twice-daily subcutaneous injection in patients with advanced cancer (abstract). In: Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL), 2002.
 18. Herbst RS, Tran HT, Mullani NA et al. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin (abstract). In: Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL), 2002.
 19. Wick W, Petersen I, Schurzler RK et al. Evidence for a novel tumor suppressor gene on chromosome 15 associated with progression to metastatic stage in breast cancer. *Oncogene* 1996; 12: 973-978.
 20. Beecken WD, Fernandez A, Panigrahy D et al. Efficacy of antiangiogenic therapy with TNP-470 in superficial and invasive bladder cancer models in mice. *Urology* 2000; 56: 521-526.
 21. Bhargava P, Marshall JL, Rizvi N et al. A phase I and pharmacokinetic study of TNP-470 administered weekly to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1989-1995.
 22. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
 23. Stebbing J, Benson C, Eisen T et al. The treatment of advanced renal cell cancer with high dose oral thalidomide. *Br J Cancer* 2001; 85: 953-958.
 24. Eisen T, Boshoff C, Mak I et al. Continuous low dose Thalidomide: a phase II study advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 82: 812-817.
 25. Dvorak HF. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-4380.
 26. Bergsland E, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. A randomized phase II trial comparing thumAb1 VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) plus 5-fluorouracil/leucovorin (FU/LV) to FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 242.
 27. Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) / leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
 28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus 5-FU (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 242.
 29. Yang JC, Haworth L, Steinberg SM et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer (abstract). In: Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL), 2002.
 30. Rosen PJ, Amado R, Hecht JR et al. A phase I/II study of SU5416 in combination with 5-FU/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 3a, 2000.
 31. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C et al. Nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252-266.
32. Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316.
 33. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952.
 34. Leahy KM, Omberg RL, Wang Y et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 625-631.
 35. Lin FH, Morris J, Chau NK et al. Celecoxib attenuated capecitabine induced hand-and-foot syndrome and diarrhea and improved time to progression in metastatic colorectal cancer(abstract). In: *Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL); 2002*.
 36. Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib (Celebrex), a selective COX 2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer(abstract). In: *Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando (FL); 2002*.
 37. Tulpule A, Scadden DT, Espina BM et al. Results of a randomized study of IM862 nasal solution in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 716-723.
 38. Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Disease, and Chronic Inflammation. *Pharmacological Reviews* 2000; 52: 237-268.
 39. Tamar J, Dome B, Fazekas K, Janovics A, Paku S. Angiogenesis - dependent diseases and angiogenesis therapy. *Pathol Oncol Research* 2001; 7: 85-94.
 40. Ribatti D, Vacca A, Dammacco F. New non - angiogenesis dependent pathways for tumour growth. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1835-1841.
 41. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW. The Snark is a Boojum: the continuing problem of drug resistance in the antiangiogenic era. *Ann Oncol* 2003; 14: 20-28.