

Inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer

CONSTANTINO FONDEVILA

Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante. Instituto de Enfermedades Digestivas. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El término angiogénesis implica el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Éste es un proceso necesario para el crecimiento de los organismos multicelulares por la necesidad de la oxigenación tisular. La angiogénesis aparece también en procesos patológicos, como la retinopatía diabética, la artritis, los hemangiomas y la psoriasis.

En 1971, Folkman propuso que el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis dependían del proceso de angiogénesis, hipótesis que fue corroborada por otros autores. Sin vasos sanguíneos, los tumores no pueden crecer por encima de una masa crítica ni pueden desarrollar metástasis a distancia¹.

Además, el grado de angiogénesis tumoral se relaciona directamente con la evolución clínica de muchos tumores debido a su influencia en la agresividad del tumor. Todo ello sustenta la idea de que el bloqueo de la angiogénesis puede ser una estrategia para detener el crecimiento tumoral.

La secreción y activación de varios factores de crecimiento endotelial (factores angiogénicos) por las células tumorales tienen un importante papel en la formación de la neovascularización². Esta posibilidad estimuló la búsqueda de moléculas pro y antiangiogénicas y en la actualidad se acepta que la angiogénesis depende del equilibrio entre factores activadores e inhibidores (tabla 1).

Puntos clave

- Los inhibidores de la angiogénesis actúan inhibiendo procesos específicos tumorales de los que depende el desarrollo de la neovascularización y presentan menor toxicidad que los quimioterapéuticos convencionales.
- Existen 3 tipos fundamentales de agentes antiangiogénicos: los inhibidores de las células endoteliales, los inhibidores de factores de crecimiento o de sus receptores y los inhibidores de la degradación de la matriz extracelular.
- Los inhibidores de las células endoteliales actúan bloqueando su proliferación y migración e induciendo la apoptosis. Estudios experimentales han demostrado el potencial terapéutico de estos agentes.
- El uso de anticuerpos monoclonales anti-VEGF asociados a quimioterapia ha demostrado tener resultados esperanzadores en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, ya que prolonga la supervivencia y la respuesta tumoral.
- El uso de inhibidores de la actividad de las metaloproteínasas es otra de las vías prometedoras de actuación para frenar el desarrollo tumoral. Es necesaria la realización de más ensayos clínicos para conocer su alcance real en el tratamiento del cáncer.

Inhibidores de la angiogénesis

Su utilización en el tratamiento del cáncer es uno de los campos más prometedores en la actualidad, ya que actúan inhibiendo procesos específicos tumorales y no afectan a otras poblaciones celulares. Por ello, este tratamiento presenta una menor toxicidad. Además, el tratamiento no está diseñado para atacar directamente las células tumorales sino procesos controlados por éstas, como el desarrollo del endotelio vascular, por lo que la efectividad del tratamiento no se ve afectada por el elevado número de mutaciones de las células tumorales³.

En cada etapa del proceso angiogénico está involucrado un gran número de enzimas, citocinas y receptores, por lo que se presentan diferentes posibilidades de intervención terapéutica (tabla 2). Los distintos agentes antiangiogénicos ejercen acciones específicas y se pueden agrupar en los siguientes grupos (fig. 1):

- Agentes que inhiben directamente el crecimiento de las células endoteliales y estimulan su apoptosis.
- Agentes que bloquean la cascada de activación del proceso angiogénico. En esta categoría se incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) que bloquean su unión a los receptores de VEGF, interferón α (IFN- α) que inhibe la producción de factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) y VEGF, y fármacos que interfieren con los receptores de las células endoteliales.
- Agentes que bloquean la degradación de la matriz extracelular. Actúan contra las metaloproteínasas, enzimas que catalizan la degradación de la matriz extracelular y son producidas por las células endoteliales activadas. De esta forma, inhiben la migración y proliferación de los nuevos vasos sanguíneos.

Desarrollo clínico

Más de 60 agentes antiangiogénicos se están utilizando en la actualidad en ensayos clínicos de pacientes con cáncer (tabla 3).

Inhibidores de las células endoteliales

Inhibidores endógenos

- Trombospondina 1 (TSP-1), cuya expresión se correlaciona inversamente con la de la angiogénesis durante el crecimiento tumoral⁴. Mutaciones en el gen *TP53* provocan la pérdida de la producción de TSP-1 y, por tanto, la estimulación del crecimiento tumoral⁵.

- La angiostatina y endostatina son producidas por las propias células tumorales. Se generan mediante la proteólisis de precursores circulantes inactivos. La angiostatina, que se produce tras la degradación del plasminógeno es capaz de inhibir el crecimiento de numerosos tumores y la aparición de metástasis en modelos experimentales⁶. La endostatina, fragmento carboxiterminal del colágeno XVIII, suprime la proliferación endotelial y aumenta los fenómenos de apoptosis en el seno del tumor. Posee una potente acción inhibidora en el hemangiointelioma y otros tumores en modelos experimentales, sin necesidad de tratamientos adicionales y sin inducir resistencias con el tratamiento prolongado⁷. Ambos agentes se han utilizado en estudios en fase I⁸.

Inhibidores farmacológicos

- El TNP-470 es un derivado sintético del antibiótico fumagilina y ha sido ampliamente estudiado como agente antiangiogénico. Es capaz de inhibir la proliferación, el crecimiento y la migración de las células endoteliales. En modelos animales se ha utilizado con buenos resultados para tratar distintos tumores y sus metástasis⁹⁻¹¹. Recientemente se ha evaluado en un estudio en fase I en pacientes con tumores sólidos en combinación con paclitaxel¹². Se administra en dosis de 60 mg/m² en infusiones de 60 minutos, tres veces por semana, y su principal complicación es la neurotoxicidad.

- La talidomida es un conocido agente teratógeno con actividad antiinflamatoria y antiangiogénica¹³. Su eficacia antitumoral se ha demostrado en un estudio en el que se incluyó a 84 pacientes con mieloma múltiple. Una dosis de 200 mg al día administrada por vía oral induce una marcada y duradera respuesta en algunos pacientes, incluidos los que presentan recurrencia tras la quimioterapia¹⁴. La talidomida también ha demostrado su efectividad para controlar la enfermedad e inducir remisiones parciales en algunos pacientes con gliomas de alto grado¹⁵.

- La combrestatina A-4 es un fármaco que ejerce una selectiva toxicidad sobre las células endoteliales *in vitro* a través de la inducción de apoptosis¹⁶. *In vivo*, utilizado a bajas dosis, provoca una marcada reducción del flujo vascular tumoral y una extensa necrosis de éste, lo que demuestra su potencial

Tabla 1. Activadores e inhibidores de la angiogénesis

Activadores	Mecanismo de acción
VEGF y receptores, TNF, IL-8	Estimula la angiogénesis, la permeabilidad y la adhesión leucocitaria
Neurofilina-1	Integración señales angiogénesis y supervivencia
Angiopoyetinas	Estabilización vasos, inducción de proteasas
PDGF y receptores	Reclutamiento células músculo liso
TGF y receptores	Estimulación producción matriz extracelular
Integrinas	Receptores de macromoléculas de la matriz y proteinasas
VE-caderinas	Moléculas endoteliales de unión
Activador plasminógeno y MMP	Remodelación matriz extracelular, liberación/activación factores de crecimiento
Óxido nítrico sintasa	Estímulo angiogénesis y vasodilatación
Inhibidores	Mecanismo de acción
Trombospondina 1 y 2	Inhibición migración endotelial, crecimiento, adhesión y supervivencia
Angiostatina	Inhibición angiogénesis tumoral
Endostatina	Inhibe la supervivencia endotelial y la migración
Vasostatina	Inhibe el crecimiento endotelial
Factor plaquetario 4	Inhibe la unión a los receptores del VEGF
Inhibidores de MMP	Suprime la angiogénesis patológica
IFN- α , β , γ , IL-1, IL-12	Inhiben la migración endotelial
Prolactina	Inhibe al VEGF

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor transformador de crecimiento; VE: vascular endotelial; MMP: metaloproteínaasa de la matriz.

terapéutico¹⁷. Recientemente se ha utilizado en un estudio en fase I en pacientes con tumores en estadio avanzado¹⁸.

Agentes que interfieren con factores de crecimiento angiogénico o sus receptores

Anticuerpos monoclonales anti-VEGF

Entre los numerosos factores de crecimiento angiogénico, el VEGF y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 2 se

consideran 2 de los más importantes. Se han desarrollado diferentes estrategias para inhibir la producción de estos factores o su interacción con sus receptores¹⁹. Anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) se han utilizado en estudios en fase I sin que se evidencie toxicidad sistémica, y en estudios en fase II en pacientes con cáncer renal y cáncer de colon metastásico²⁰, pulmón²¹ y mama²². La combinación de bevacizumab y quimioterapia produce un aumento en la tasa de respuesta y una prolongación del tiempo de progresión tumoral en relación con

Tabla 2. Tratamiento antiangiogénico: componentes y mecanismos de acción

Agente	Mecanismo de acción
Inhibidores de las células endoteliales	
Inhibidores endógenos: endostatina, angiostatina, aaAT	Bloqueo de la proliferación de las CE, inducción de apoptosis de las CE, inhibición del switch angiogénico
IFN- α , IFN- γ , IL-12, inhib. nitric. oxidosintasa, TSP-1	Bloqueo de la proliferación y migración de las CE
TNP-470, combretastatina A-4	Bloqueo de la proliferación de las CE
Talidomida	Inhibe la angiogénesis <i>in vivo</i>
Linomida	Inhibe la migración de las CE
Inhibidores de los factores angiogénicos o sus receptores	
IFN- α , PF-4, fragmento de prolactina	Inhibe FGF-2 y su inducción de la proliferación de las CE
Suranim y análogos	Unión a varios factores de crecimiento, incluidos FGF-2, VEGF, PDGF Inhibición de la migración y proliferación de las CE
PPS, análogos de distamicina A, FGF-2 Ab, antisense-FGF-2	Inhiben la actividad de FGF-2
Protamina	Unión a heparina, inhibe la migración y proliferación de las CE
SU5416, Flt-1 soluble, Flk-1, receptor de VEGF, anticuerpo VEGF	Bloquea la actividad de VEGF
Aspirina, NS-398	Inhibidores de COX
6-AT, 6A5BU, 7-DX	Antagonistas de TP
Inhibidores de la remodelación de la matriz extracelular	
Batimastat, marimastat, AG3340, Neovastat, PEX, TIMP-1,-2,-3,-4	Inhiben las MMP, bloquean la invasión de las células endoteliales y tumorales
PAI-1, 2, anticuerpo uPA, anticuerpo uPAR, amilorida	Inhiben uPA, bloquean la destrucción de la matriz extracelular
Minociclina, tetraciclinas, TIMP derivado del cartílago	Inhiben la colagenaza, alteran la síntesis y deposición del colágeno
Inhibidores de moléculas de adhesión	
Anticuerpo α v β 3, LM609, vitaxin, péptidos RGD, anticuerpo α v β 5	Bloquean la adhesión e inducen apoptosis de las CE
Derivados de benzodiazepinas	Antagonistas de α v β 3
Inhibidores de la señal intracelular de las células endoteliales	
Genisteína	Inhibe la tirosincinasa, bloquea uPA y la migración y proliferación de las CE
Lavendustina A	Inhibidor selectivo de la tirosincinasa
Ang-2	Inhibe Tie-2

aaAT: antitrombina antiangiogénica; CE: célula endotelial; IFN: interferón; IL: interleucina; TSP: trombospondina; PF: factor plaquetario; FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; PPS: pentosán polisulfato; Flt: receptor soluble del VEGF-1; Flk: receptor soluble del VEGF-2; COX: ciclooxygenasa; TP: fosforilasa de la timidina; MMP: metaloproteína de la matriz; TIMP: inhibidor tisular de la metaloproteína; PAi: inhibidor del activador del plasminógeno; uPA: activador del plasminógeno tipo ceroquinasa; Ang: angiopoyetina.

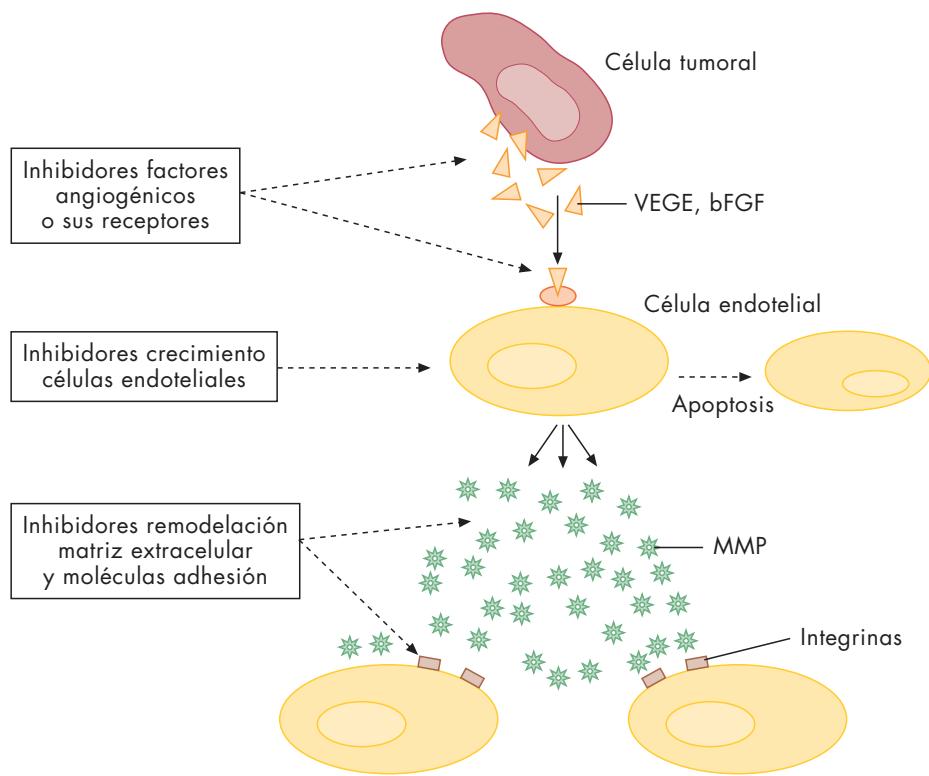


Figura 1. Categorías de agentes antiangiogénicos en función de su mecanismo de acción.
VEFG: factor de crecimiento del endotelio vascular; bFGF: factor de crecimiento básico de los fibroblastos; MMP: metaloproteína de la matriz.

el uso de la quimioterapia aislada. En la actualidad se están realizando diversos estudios en fase III que evalúan el uso combinado de anticuerpos anti-VEGF y quimioterapia. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio en fase III (ASCO 39th Anual Meeting, junio de 2003) en el que se incluyó a 800 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia (irinotecan, 5-fluorouracilo [5-FU] y ácido folínico) asociado o no a bevacizumab. Los pacientes que recibieron bevacizumab presentaron una media de supervivencia de 20,3 meses frente a 15,6 meses del grupo control, con una tasa de respuesta tumoral que aumentó del 35 al 45%²³.

Inhibidores de los receptores VEGF tiroシンcina

Para inhibir la interacción de VEGF con sus receptores, se han diseñado inhibidores de los receptores VEGF-R tiroシンcina de bajo peso molecular. El primer antagonista de los receptores que se utilizó en ensayos clínicos fue el SU5416, que bloquea los receptores VEGF-R1 (Flk), VEGF-R2 (KDR) y c-kit. El SU5416 ejerce una potente acción antitumoral en modelos animales e induce la apoptosis de las células endoteliales, lo que demuestra el papel del VEGF como factor de supervivencia para estas células²⁴. Sin embargo, la inhibición de un solo factor de crecimiento produce un control parcial del desarrollo tumoral debido a la capacidad de las células tumorales de producir distintos factores de crecimiento. Un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico reveló que la administración de SU5416 asociado a 5-FU/ácido folínico no ofrecía ventajas en términos de respuesta tumoral o supervivencia pero aumentaba la toxicidad²⁵. Esto ha llevado al desarrollo del

SU6668, un potente inhibidor de los receptores tiroシンcina de VEGF, FGF-2 y PDGF²⁶, que ha entrado recientemente en estudios en fase I²⁷. El ZD6474 es otro inhibidor de los receptores VEGF-R2 tiroシンcina que se está evaluando en estudios en fases I y II en pacientes con cáncer refractario a otros tratamientos²⁸. El PTK 787 y el ZK222584 son otros inhibidores de los receptores tiroシンcina que se están evaluando en ensayos clínicos.

Análogos de la heparina, como el suraním o el pentosan polisulfato (PPS) sirven para modular la actividad del receptor FGF-2. Se han evaluado en pacientes con distintos tumores, como cáncer de próstata²⁹ y sarcoma de Kaposi³⁰, pero su principal inconveniente es que han de utilizarse a altas dosis y su actividad está limitada por los efectos secundarios debidos a la anticoagulación. La introducción de pequeños cambios en la molécula permite disminuir su toxicidad sin pérdida de su actividad³⁰.

El IFN- α tiene la capacidad de disminuir la expresión de FGF-2³¹. Se ha utilizado con resultados positivos para tratar hemangiomas juveniles³².

Inhibidores de la invasión celular, motilidad y adhesión

Inhibidores de la actividad de las metaloproteínas de la matriz
En numerosos tumores se ha observado una excesiva actividad de las metaloproteínas de la matriz (MMP), esenciales para la remodelación tisular. Diversos estudios han correlacionado la cantidad de MMP y su agresividad y capacidad de invasión. El fragmento PEX de la MMP-2 previene su unión con el receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$ inhibiendo la actividad enzimática en la superficie celular. Una forma recombinante de PEX ha demostrado su efectividad para bloquear la angiogénesis y el crecimiento tumoral³³. A pesar del descubrimiento del PEX y de otros inhibidores endógenos de las MMP (inhibidor tisular de las metaloproteínas [TIMP]-1, 2, 3 y 4)³⁴ la mayor parte de la investigación en este campo se ha centrado en inhibidores sintéticos.

El primer inhibidor sintético de las MMP evaluado clínicamente fue el batimastat (BB-94). Este compuesto presenta una potente actividad contra la mayoría de las MMP (1, 2, 3, 7 y 9). A pesar de su habilidad para suprimir el crecimiento tumoral en distintos modelos animales³⁵, los estudios clínicos se han suspendido debido a su insolubilidad y baja absorción oral. El marimastat (BB-2516) presenta una actividad similar al anterior pero con un perfil farmacológico mejor, ya que puede administrarse por vía oral³⁶. El marimastat ha entrado en estudios en fase III asociado o no a quimioterapia convencional en pacien-

Tabla 3. Ensayos clínicos de inhibidores de la angiogénesis (National Cancer Institute, US)

Agente	Número y tipo de ensayo	Tumores	Otros agentes asociados
Inhibidores células endoteliales			
2-metoxiestradiol (2-ME)	2 Fase I	Tumores sólidos avanzados	
CC-5013 (análogo de talidomida)	1 Fase I, 1 Fase II, 2 Fase III	Tumores sólidos avanzados, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, melanoma avanzado	Dexametasona
Combrestatina A4 fosfato	1 Fase II	Cáncer de tiroides anaplásico avanzado	
LY317615 (proteíncinasa C β inhibidor)	1 Fase I, 2 Fase II	Tumores sólidos avanzados, linfoma de células B, gliomas de alto grado recurrentes	Capecitabina
Genistaína (Soy isoflavone)	2 Fase II	Cáncer de próstata localizado, cáncer de mama	
Talidomida	3 Fase I, 27 Fase II, 9 Fase III	Pulmón, próstata, riñón, ovario, metástasis cerebrales, gliomas de alto grado, glioblastoma multiforme, melanoma, carcinoma hepatocelular, colorrectal metastásico, leiomiosarcoma, sarcomas de origen ginecológico, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, linfomas	Carboplatino, paclitaxel, interferón α , doxorubicina, etopósido, vincristina, epirubicina, fludarabina, ciclofosfamida, irinotecan, dexametasona, prednisona, melfalán, temozolomida, radioterapia
Inhibidores factores angiogénicos			
AE-941 (Neovastat)	1 Fase I, 1 Fase III	Tumores sólidos avanzados, pulmón	Carboplatino, radioterapia
Anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab, avastin)	2 Fase I, 24 Fase II, 4 Fase III	Pulmón, colorrectal, riñón, mama, cabeza y cuello, melanoma, ovario, cérvix, páncreas, carcinoma hepatocelular, mesotelioma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, sarcoma tejidos blandos, síndrome mielodisplásico, linfoma no hodgkiniano, leucemia	Carboplatino, paclitaxel, capecitabina, oxaliplatino, cetuximab, irinotecan, interferón α , doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, citarabina, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina, fluorouracilo, hidroxiurea, radioterapia
Interferón α	1 Fase I, 8 Fase II, 5 Fase III	Riñón, cabeza y cuello, melanoma, carcinoides, gliomas, mieloma múltiple	Talidomida, doxorubicina, dexametasona, melfalán, isotretinoína, vitamina E, CCI-779, bevacizumab, busulfán, ciclofosfamida, temozolomida, interleucina 12
PTK787/ZK 222584	2 Fase II, 1 Fase III	Colorrectal, mesotelioma, síndromes mielodisplásicos	Oxaliplatino, fluorouracilo, leucovorin
VEGF-trap	2 Fase I	Tumores sólidos avanzados, linfoma no hodgkiniano	
ZD6474	4 Fase II	Pulmón, mieloma múltiple	Docetaxel
Inhibidores remodelación matriz extracelular			
BMS-275291	1 Fase II	Próstata	Zoledronato
Dalteparin (Fragmin)	1 Fase II, 1 Fase III	Páncreas, glioblastoma multiforme	Gemcitabina, radioterapia
Suramin	1 Fase I	Vejiga	
Inhibidores moléculas de adhesión			
EMD 121974 (cilengitida)	2 Fase I	Tumores sólidos avanzados, tumores cerebrales	
Anticuerpo α v β 3 (Medi-522, Vitaxin)	1 Fase I	Tumores sólidos avanzados, linfoma	

Continúa en la página siguiente

Tabla 3. Ensayos clínicos de inhibidores de la angiogénesis (National Cancer Institute, US) (continuación)

Agente	Número y tipo de ensayo	Tumores	Otros agentes asociados
Agentes con otros mecanismos de acción			
Carboxiamidotriazol (CAI)	1 Fase I	Tumores sólidos avanzados, linfomas refractarios	Paclitaxel
Celecoxib	3 Fase I, 18 Fase II, 1 Fase III	Vejiga, colorrecto, carcinoma hepatocelular, cabeza y cuello, pulmón, sarcoma de Ewing, tiroides, mama, glioma, glioblastoma multiforme, esófago, cérvix, mama, próstata	Irinotecan, leucovorin, fluorouracilo, epirubicina, radioterapia, cisplatino, docetaxel, vinblastina, carboplatino, talidomida, celecoxib, temozolomida, oxaliplatino
Temostatin	1 Fase I, 1 Fase II	Tumores sólidos avanzados, sarcoma de Kaposi	
Interleucina 12	4 Fase I, 3 Fase II	Tumores sólidos avanzados, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma renal, neuroblastoma	Interleucina 2, tirosinasa, gp100, MART-1 peptides, doxorubicina, paclitaxel, trastuzumab, interferón α
Rofecoxib	1 Fase III	Carcinoma colorrectal	

tes con cáncer de pulmón y de mama, y en estudios en fase II para pacientes con tumores de páncreas y cerebro³⁷. Hasta la actualidad no se han demostrado mejoras claras en la supervivencia de los pacientes tratados con marimastat.

Otro inhibidor de las MMP en evaluación clínica es el AG3340, un derivado del ácido hidroxámico activo que se administra por vía oral³⁸ y el neovastat, un inhibidor endógeno aislado del cartílago.

Inhibición de las moléculas de adhesión

La integrina $\alpha v\beta 3$, un receptor para los componentes de la matriz extracelular con una secuencia RGD (arg-gly-asp), está expuesta en la superficie de las células endoteliales activadas pero está ausente en el endotelio quiescente y en otros tipos celulares³⁹. Un péptido que contiene RGD antagonista de $\alpha v\beta 3$ y un anticuerpo monoclonal anti- $\alpha v\beta 3$ (LM609) han demostrado que pueden inhibir las señales de transducción dependientes de la adhesión de factores angiogénicos y son capaces de favorecer la apoptosis de las células endoteliales activadas³. La aplicación clínica de estos antagonistas de las integrinas se está evaluando en estudios en fases I y II para pacientes con tumores en estadios avanzados. El vitaxin, un anticuerpo anti- $\alpha v\beta 3$ humanizado, ha completado con éxito estudios fase I²⁰.

Otros inhibidores de la angiogénesis

El factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas/timidinfosforilasa (PD-ECGF/TP) estimula la migración de las células endoteliales *in vitro* y la angiogénesis *in vivo*. Está sobreexpresado en muchos tumores sólidos, lo que demuestra su papel en la neovascularización tumoral⁴⁰, aunque el mecanismo a través del cual estimula la angiogénesis no está claramente establecido. Entre los inhibidores que se han descrito destacan la 6-aminotimina (6AT), el 6-amino-5-bromouracilo (6A5BU) y la 7-deazaxantina (7-DX).

La ciclooxygenasa 2 (COX-2) ha demostrado que estimula la producción de factores angiogénicos por células tumorales

procedentes de cáncer de colon e induce la migración y proliferación de las células endoteliales⁴¹. Este efecto puede bloquearse parcialmente mediante antiinflamatorios no esteroideos no selectivos o selectivos de COX-2.

Perspectivas futuras

Es muy difícil evaluar la efectividad de los tratamientos antiangiogénicos en los ensayos clínicos actuales debido a la inclusión de pacientes con tumores resistentes a tratamientos habituales o con enfermedad avanzada. Los criterios de respuesta biológica deberían sustituir a los de respuesta objetiva para este tipo de agentes, que buscan inducir un estado latente o de no progresión tumoral más que su propia erradicación. El desconocimiento de las características moleculares de los tumores puede provocar la falta de resultados positivos de los tratamientos antiangiogénicos, incluso en estudios en fase III en los que se incluye a un gran número de pacientes. Su futura utilidad en el tratamiento del cáncer dependerá de los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la angiogénesis tumoral, del desarrollo de nuevos marcadores predictivos de respuesta y del desarrollo y diseño de estudios clínicos con una adecuada selección de los pacientes que permitan la obtención de conclusiones definitivas.

Bibliografía



■ Ensayo clínico controlado

1. Sivridis E, Giannomanaki A, Koukourakis MI. The vascular network of tumours - what is it not for? *J Pathol* 2003;201:173-80.
2. Gupta MK, Qin RY. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1144-55.
3. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001;61:253-70.

4. Streit M, Velasco P, Brown LF, Skobe M, Richard L, Riccardi L, et al. Overexpression of thrombospondin-1 decreases angiogenesis and inhibits the growth of human cutaneous squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 1999;155:441-52.
5. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb Haemost* 1997;78:672-7.
6. Cao Y. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer. *Haematologica* 1999;84:643-50.
7. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasiou G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277-85.
8. Herbst RS, Hess KR, Tran HT, Tseng JE, Mullani NA, Charnsangavej C, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:3792-803.
9. Tanaka T, Konno H, Matsuda I, Nakamura S, Baba S. Prevention of hepatic metastasis of human colon cancer by angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Res* 1995;55:836-9.
10. Sasaki A, Alcalde RE, Nishiyama A, Lim DD, Mese H, Akedo H, et al. Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits human breast cancer osteolytic bone metastasis in nude mice through the reduction of bone resorption. *Cancer Res* 1998;58:462-7.
11. Liekens S, Verbeken E, Vandepitte M, De Clercq E, Neyts J. A novel animal model for hemangiomas: inhibition of hemangioma development by the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Res* 1999;59:2376-83.
12. Herbst RS, Madden TL, Tran HT, Blumenschein GR Jr, Meyers CA, Seabrooke LF, et al. Safety and pharmacokinetic effects of TNP-470, an angiogenesis inhibitor, combined with paclitaxel in patients with solid tumors: evidence for activity in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4440-7.
13. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1827-34.
14. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
15. Fine HA, Figg WD, Jaekle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000;18:708-15.
16. Iyer S, Chaplin DJ, Rosenthal DS, Boulares AH, Li LY, Smulson ME. Induction of apoptosis in proliferating human endothelial cells by the tumor-specific antiangiogenesis agent combretastatin A-4. *Cancer Res* 1998;58:4510-4.
17. Tozer GM, Prise VE, Wilson J, Locke RJ, Vojnovic B, Stratford MR, et al. Combretastatin A-4 phosphate as a tumor vascular-targeting agent: early effects in tumors and normal tissues. *Cancer Res* 1999;59:1626-34.
18. Tozer GM, Prise VE, Wilson J, Cernazan M, Shan S, Dewhirst MW, et al. Mechanisms associated with tumor vascular shut-down induced by combretastatin A-4 phosphate: intravital microscopy and measurement of vascular permeability. *Cancer Res* 2001;61:6413-22.
19. Glade-Bender J, Kandel JJ, Yamashiro DJ. VEGF blocking therapy in the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:263-76.
20. Brower V. Tumor angiogenesis-new drugs on the block. *Nat Biotechnol* 1999;17:963-8.
21. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS, Holden SN, Bergen M, Eckhardt SG. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer. *Semin Oncol* 2002;29:66-77.
22. Sledge GW, Jr. Breast cancer in the clinic: treatments past, treatments future. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:487-95.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab (avastatin, 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 IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. Program of abstracts of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, Illinois, May 31-June 3, 2003.
24. Fong TA, Shawver LK, Sun L, Tang C, App H, Powell TJ, et al. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999;59:99-106.
25. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, Gasparini G. Antiangiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002;5:237-56.
26. Shaheen RM, Davis DW, Liu W, Zebrowski BK, Wilson MR, Bucana CD, et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis. *Cancer Res* 1999;59:5412-6.
27. Westlin WF. Integrins as targets of angiogenesis inhibition. *Cancer J* 2001;7(Suppl 3):S139-S143.
28. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645-55.
29. Kuyu H, Lee WR, Bare R, Hall MC, Torti FM. Recent advances in the treatment of prostate cancer. *Ann Oncol* 1999;10:891-8.
30. Schwartzmann G, Sprinz E, Kalakun L, Yamagishi N, Sander E, Grivicich I, et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Tumori* 1996;82:360-3.
31. Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P, Reich R, Eve BY, Bucana CD, et al. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 1998;58:808-14.
32. Greinwald JH, Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:21-7.
33. Brooks PC, Sillett S, Von Schalscha TL, Friedlander M, Cherech DA. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity. *Cell* 1998;92:391-400.
34. Gómez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgerisson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997;74:111-22.
35. Bergers G, Javaherian K, Lo KM, Folkman J, Hanahan D. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science* 1999;284:808-12.
36. Drummond AH, Beckett P, Brown PD, Bone EA, Davidson AH, Galloway WA, et al. Preclinical and clinical studies of MMP inhibitors in cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:228-35.
37. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000;18:1135-49.
38. Shalinsky DR, Brekken J, Zou H, McDermott CD, Forsyth P, Edwards D, et al. Broad antitumor and antiangiogenic activities of AG3340, a potent and selective MMP inhibitor undergoing advanced oncology clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:236-70.
39. Eliceiri BP, Cherech DA. The role of alphav integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999;103:1227-30.
40. Ikeda N, Adachi M, Taki T, Huang C, Hashida H, Takabayashi A, et al. Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1553-63.
41. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.

Bibliografía recomendada

Gupta MK, Qin RY. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1144-55.

Excelente revisión de los mecanismos moleculares y celulares causantes de la inducción de la neovascularización tumoral. Los autores describen detalladamente el papel de los agentes pro y antiangiogénicos en este proceso y señalan las posibilidades de utilización de estos agentes en ensayos clínicos en combinación con agentes citotóxicos.

Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. The vascular network of tumours-what is it not for? *J Pathol* 2003;201:173-80.

Los autores describen detalladamente las características morfológicas y funcionales de la neovascularización tumoral. Es un trabajo muy interesante para comprender las bases fisiológicas del crecimiento y la proliferación tumoral.

Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, Gasparini G. Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002;5:237-56.

Una de las mejores revisiones de los mecanismos implicados en la angiogénesis y las posibles estrategias para su inhibición. Los autores describen las distintas categorías de agentes antiangiogénicos y las posibles aplicaciones en estudios clínicos.

Shepherd FA, Sridhar SS. Angiogenesis inhibitors under study for the treatment of lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(Suppl 1):S63-S72.

Revisión de los ensayos clínicos de agentes antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer de pulmón. Los autores señalan la dificultad de obtener resultados positivos con estos agentes y la necesidad de diseñar de forma adecuada los ensayos para clarificar la utilidad de estos nuevos agentes terapéuticos.