

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200336

Antivaskulær endotelial vækstfaktor-terapi i onkologisk behandling

Per Pfeiffer¹, Torben Frøstrup Hansen² & Camilla Qvortrup³

1) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt, 3) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V05200336

HOVEDBUDSKABER

- Karhæmning har været godkendt til behandling af kræftsygdomme i ca. 15 år med veldokumenteret og oftest begrænset effekt.
- Listen over godkendte medikamenter vokser konstant, men validerede biomarkører til brug for individualiseret behandling mangler fortsat.
- Meget tyder på, at kombinationen med immunterapi løfter værdien af begge behandlingsstrategier

Ilt er afgørende for animalsk liv, og gennem de seneste 100 år er en række nobelpriser blevet tildelt forskere netop baseret på studier af dette område. *August Krogh* kunne måle iltspændingen i væv, og han fik Nobelprisen i medicin i 1920 for sin »opdagelse af den kapillar-motoriske regulationsmekanisme af næringstilførslen til vævene«. *Otto Warburg* undersøgte iltomsætningen i celler, især kræftceller, og blev i 1931 tildelt Nobelprisen for »discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme«. *Corneille Heymans* vandt Nobelprisen i 1938 for at vise, hvordan iltindholdet i blodet styrer vores åndedrætsfrekvens ved at kommunikere direkte med hjernen. *Hugo Theorell* fik Nobelprisen i 1955 for forskning i oxidative enzymer og forståelse af, hvordan celler bruger ilt. Senest blev Nobelprisen i fysiologi/medicin i 2019 tildelt *William G. Kaelin Jr.*, (Harvard University), *Peter J. Ratcliffe* (University of Oxford) og *Gregg L. Semenza*, (Johns Hopkins University School of Medicine) for deres banebrydende arbejde med at afdække, hvordan celler registrerer og tilpasser sig mængden af ilt.

HVAD ER ANGIOGENESE?

Vaskulogenese beskriver den indledende endoteliale differentiering af angioblaste under embryogenesen [1], hvorimod angiogenese refererer til den efterfølgende dannelse af nye blodkar fra enten endoteliale celler eller eksisterende blodkar [2]. Angiogenese er en normal fysiologisk proces ved f.eks. sårheling og menstruationscyklus, men kan også være patofysiologisk karakteriseret ved enten utilstrækkelig eller excessiv blodkardannelse, som det ses ved maligne neoplasmer.

HVORFOR ER ANGIOGENESE VIGTIG VED KRÆFT?

Angiogenese spiller en kritisk rolle i fortsat vækst af kræft, fordi solide tumorer har brug for en blodforsyning,

hvis de skal vokse til mere end et par millimeter, og derfor har man i årtier forsket i antiangiogene medikamenter.

Tumorassocierede blodkar er strukturelt og funktionelt abnorme samt karakteriseret ved et irregulært kaotisk netværk af utætte blodkar, hvilket medfører et forhøjet intratumoralt tryk [3]. En detaljeret beskrivelse af menneskers blodcirkulation kan dateres tilbage til *William Harvey*'s starten af 1600-tallet, men det var først i 1971, da *Judah Folkman* beskrev tumorers afhængighed af nydannede blodkar, at interessen for alvor blev vakt [4, 5]. Den faktor, der stimulerede dannelsen af nye blodkar, blev i 1989 identificeret af *Napoleone Ferrara* og navngivet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF), hvilket initierede en ny æra for farmaceutisk targetering [6].

REGULERING AF ANGIOGENESE

Vækstfaktorsystemet spiller en hovedrolle for den tumorassocierede angiogenese. VEGF-systemet består af seks ligander og tre receptorer (VEGFR). Den vigtigste ligand, VEGF-A, secernerer bl.a. af maligne celler og stimulerer endotelcelledifferentiering, migration, vækst og overlevelse [7]. Den receptor, som er primært ansvarlig for at sende dette VEGF-A-medierede signal videre i endotelcellen, er VEGFR-2, hvorimod VEGFR-1 formentlig primært har en regulerende og hæmmende funktion [8].

Det autonome vækstmønster, der kendetegner maligne neoplasmer, og de egenskaber, der karakteriserer tumorassocierede blodkar, er begge medvirkende til, at maligne tumorer ofte er hypoksiske i varierende grad. Denne hypoksi fører til øget transkription af en lang række gener, herunder *VEGF-A*, med det fælles formål at sikre en mere sufficient iltning af tumoren [9]. Det er de såkaldte hypoxia-inducible factors (HIF), der er årsag til denne genregulering. De tre medlemmer dannes ud fra de ilt-sensitive subunits (HIF-1 α , HIF-2 α og HIF-3 α) og den ikke-ilt-sensitive HIF-1 β subunit [10]. Under hypoksi stabiliseres HIF-1 α (den bedst beskrevne) i cellen og translokeres til cellekernen for sammen med HIF-1 β at danne det aktiverede HIF-1-kompleks.

HVORDAN FUNGERER KARHÆMMERE?

Hæmning af angiogenese har været en behandlingsmulighed inden for onkologien, siden bevacizumab, der er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod *VEGF-A*, blev godkendt i 2004 til behandling af patienter med kolorektal cancer (KRC) [11].

De enkelte terapeutika varierer i effekt og bivirkninger på baggrund af deres virkningsmekanisme og kan groft inddeles i to grupper, nemlig antistoffer, som gives intravenøst, og tyrosinkinasehæmmerne (TKI), som gives peroralt [11, 12]. Antistofferne (f.eks. bevacizumab og ziv-aflibercept, som egentligt er et fusionsprotein) virker ved direkte at binde VEGF eller ved en binding til VEGFR-2's ekstracellulære domæne (f.eks. ramucirumab). De små molekyler virker efter internalisering ved at binde sig til og derved hæmme kinasedomænet på forskellige receptorer, der indgår i den angiogenetiske proces (tyrosinkinase, serin/treoninkinase eller dual protein kinase inhibitors). I Danmark er en række TKI godkendt, primært til behandling af nyrekræft, leverkræft (HCC), KRC, thyroideacancer og ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC): axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib og vandetanib. Fælles for disse stoffer er en hæmning af VEGFR, men ofte er hæmningen også rettet mod en række andre kinaser i andre receptorer såsom trombocytale vækstfaktorreceptorer, fibroblastvækstfaktorreceptorer og VEGFR-2 tyrosinkinase-receptorer.

BIVIRKNINGER

Bevacizumab som monoterapi har ingen eller kun meget beskedne effekter og anvendes oftest i kombination med kemoterapi. Bevacizumab tåles generelt godt, men det har en række helt specifikke vaskulært relaterede

bivirkninger, såsom hypertension og proteinuri. Meget sjældent ses arteriel trombose, blødning eller gastrointestinal perforation (hos omkring 1% af patienterne).

TKI administreres oftest som monoterapi og som kontinuerlig daglig behandling. Da de som anført ofte hæmmer andre signalveje, ud over VEGFR giver dette en række andre bivirkninger som træthed, diarré, nedsat appetit og udslæt, der kan give anledning til dosismodifikation og endda seponering.

HISTORIEN OM TYKTARMS- OG ENDETARMSKRÆFT

Den mest kendte og mest anvendte karhæmmer er bevacizumab. De første randomiserede undersøgelser viste, at bevacizumab forbedrede effekten af &&kemoterapi målt på tre væsentlige effektparametre (responsrate, progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse). I kombination med IFL, som er et bolusregime bestående af irinotecan og 5-fluorouracil (5FU), blev overlevelsen forlænget med næsten fem måneder til 20 måneder. Da der samtidig kun var få ekstra bivirkninger, blev bevacizumab med kombinationskemoterapi hurtigt standard i det meste af verden, og siden har bevacizumab ligget på toptilisten over de mest solgte lægemidler, p.t. med et årligt salg på omkring 7 mia. USD [13]. IFL er dog mindre effektivt og mere toksisk end moderne kombinationsregimer (f.eks. CapOx (capecitabin og oxaliplatin), FOLFOX (5FU og oxaliplatin) eller FOLFIRI (5FU og irinotecan)), og da bevacizumab blev testet i kombination med CapOx eller FOLFOX var gevinsten mindre tydelig end forventet [11]. Bevacizumab forlængede PFS med beskedne 1,4 måneder, og lidt overraskende var der ingen signifikant forbedring i den bekræftede responsrate (38% versus 38%) eller den samlede overlevelse (19,9 mod 21,3 måneder). En række velgennemførte randomiserede studier har dog vist effekt af bevacizumab, hvis det kombineres med 5FU som monoterapi, eller hvis det kombineres med kemoterapi efter førstelinjebehandling (også hvis bevacizumab allerede var en del af førstelinjebehandlingen), og der er således ingen tvivl om, at bevacizumab har en klinisk signifikant aktivitet, men onkologer skal lære at vælge den rigtige behandling til de rigtige patienter [11]. Desværre er der indtil nu ikke nogen godkendte eller alment accepterede markører til forudsigelse af, hvem der har gavn af bevacizumab. For et af de andre meget hyppigt anvendte behandlingsprincipper ved KRC, nemlig targetering af epidermal vækstfaktor-receptoren med monoklonale antistoffer (panitumumab eller cetuximab), har mutationsstatus af RAS i MAPK-pathwayen vist at have afgørende prædiktive værdier [11]. Værdien af RAS ved angiogenesehæmning ved KRC har været mere debatteret: I de seneste 15 år er det blevet hævdet, at bevacizumab udøver sin virkning uafhængigt af RAS-status, men dette er aldrig blevet undersøgt regelret, og subgruppestudier tyder på, at effektiviteten måske er begrænset hos patienter med RAS-muterede tumorer.

Da tumorer ikke kan vokse til mere end 1 mm uden blodforsyning, var det oplagt at undersøge effekten af bevacizumab som tillæg til adjuverende behandling efter radikal operation. I to store randomiserede studier kunne man desværre ikke påvise nogen gevinst målt på overlevelsen hos patienter med KRC, og i det ene studie var der faktisk færre patienter i live efter ti år end i kontrolgruppen [14]. Tilsvarende var der heller ikke effekt af adjuverende behandling med bevacizumab hos patienter med malignt melanom, brystkræft eller NSCLC.

ANDRE SOLIDE KRÆFTFORMER

De forskellige principper for targetering af angiogenesen anvendes også ved andre solide kræftformer end KRC.

Af antistofferne er bevacizumab det mest anvendte og godkendt af European Medicines Agency og/eller Food and Drug Administration (i kombination med anden behandling, ofte kemoterapi) til brug ved flere andre solide kræftformer som ovariecancer, tubacancer og cervixcancer samt visse undertyper af lungekræft. Ved de fleste sygdomme øger den antiangiogene behandling PFS, mens forlængelse af overlevelse generelt har været utilfredsstillende og kun har kunnet påvises i et af tre NSCLC-studier og hos patienter med cervixcancer

(medianoverlevelsen blev forlænget fra 13,3 måneder til 17 måneder). Ramucirumab er (som monoterapi eller i kombination) godkendt til patienter med ventrikelcancer eller adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang samt til visse undertyper af lungekræft og til HCC.

TKI udøver deres antiangiogenetiske virkning via hæmning af kinasedomæne ved forskellige receptorer som ovenfor beskrevet [12]. Talrige af disse er godkendt og anvendes rutinemæssigt i standardbehandlingen ved mange solide kræftformer, især nyrekræft, men en udtømmende gennemgang af disse ligger ud over denne artikel, i Tabel 1 er anført alle de TKI, der p.t. er godkendt til behandling ved solide tumorer i Danmark.

TABEL 1 / Godkendte angiogeneserelaterede tyrosinkinasehæmmere i Danmark, vigtigste targets og indikationer.

	VEGFR1-3	PDGFR	KIT	Andet	Indikation
Sorafenib	X			X	RCC, HCC, MTC
Sunitinib	X	X	X	X	RCC, GIST, pNET
Pazopanib	X	X	X		RCC
Cabozantinib	X		X	X	RCC
Axitinib	X				RCC
Lenvatinib	X	X	X	X	MTC, HCC
Regorafenib	X	X	X	X	KRC, HCC, GIST
Vandetanib	X			X	MTC

GIST = gastrointestinal stromal tumor; HCC = hepatocellulært karcinom; KIT = stamcellefaktorreceptorer; KRC = kolorektal cancer; MTC = medullær thyroideacancer; PDGFR = trombocytalede vækstfaktorreceptorer; pNET = neuroendokrin tumor l-pancreas; RCC = renalcellekarcinom; VEGFR = vaskulær endotelial vækstfaktor-receptor.

RESISTENSMEKANISMER

I lighed med andre kræftbehandlinger vil resistens over for lægemidler rettet mod den angiogenetiske proces føre til sygdomsprogression. Det er en helt naturlig konsekvens af en bagvedliggende utroligt kompleks regulering. For nuværende har vi kun begrænset indsigt i disse resistensmekanismer, men de kan overordnet set inddeles i mekanismer, der skyldes allerede eksisterende forhold eller er erhvervede på grund af behandlingen. Eksempler på førstnævnte er heterogenitet i de tumorassocierede blodkar (nogle er umodne og sårbare over for antiangiogenetisk behandling, mens andre ikke er), organ- og tumorspecifikke forskelle, genetiske forskelle og forskelle på, hvilke faktorer der primært driver angiogenesen i primærtumoren og metastaserne [15, 16]. Af erhvervede forhold kendes til opregulering af antiapoptotiske og alternative proangiogenetiske faktorer, selektion af hypoksiresistente tumorceller, alternativ vaskularisering og øget tumoraggressivitet [17-19].

NYE KOMBINATIONER

Kombination med immunterapi

På trods af en bred vifte af godkendte medikamenter til antiangiogenetisk behandling af patienter med kræft har effekten på overlevelsen i langt de fleste tilfælde været relativt beskeden, med 2-6 måneders forlængelse af PFS

og få måneders forlængelse af overlevelsen. Med immunterapiens indtog er der på ny skabt interesse for virkningsmekanismen ved antiangiogenetisk behandling [20]. Tumorassocieret angiogenese inducerer generelt et immunsuppressivt mikromiljø. De utætte blodkar og det forhøjede intratumorale tryk modvirker infiltration af immunceller, og det hypoksiske miljø stimulerer inhibitoriske immunrespons-signaler, f.eks. ved opregulering af PD-L1. Lovende prækliniske studier har ført til initiering af en lang række kliniske studier, fra hvilke vi i de fleste tilfælde fortsat afventer svar [21]. Resultaterne fra et fase I-studie, der blev publiceret i Lancet i 2019, tydede på, at kombinationen af ramucirumab og pembrolizumab var både tolerabel og lovende [22], men det er specielt resultaterne fra fase III-studiet JAVELIN Renal 101, der blev publiceret i New England Journal of Medicine samme år, der skabte overskrifter. Her blev næsten 900 patienter randomiseret til avelumab i kombination med axitinib versus sunitinibmonoterapi, hvilket resulterede i en fordobling af responsraten og den progressionsfrie overlevelse blandt patienterne med PD-L1-positive tumorer [23]. Senest er resultaterne fra et fase I-studie netop blevet publiceret i Journal of Clinical Oncology, hvor responsraterne for en gruppe patienter, der havde ventrikelcancer eller KRC og blev behandlet med regorafenib og nivolumab, var markant højere end ventet for de to medikamenter individuelt [24]. De kommende års resultater fra disse studier vil formentlig afdække en lang række nye og lovende indikationer for antiangiogenetisk behandling.

KONKLUSION

Mange års forskning med at afdække, hvordan celler registrerer og tilpasser sig mængden af ilt, har også haft afgørende betydning i onkologien, hvor antiangiogenetisk behandling anvendes ved mange forskellige solide kræftformer. Bevacizumab bruges primært til patienter med kolorektal cancer og ovariecancer, mens TKI primært bruges til nyrekræft og leverkræft og nogle undertyper af lungekræft, thyroideacancer og sarkomer. I langt de fleste studier øger den antiangiogene behandling tiden til vækst af tumoren, hvorimod overlevelsesgevinsten er mere uklar, måske fordi mange patienter modtager mange linjer behandling. Der er fortsat mange uafklarede spørgsmål, hvor et af de vigtigste er at forstå resistens, såvel primær som erhvervet, og hvordan denne kan brydes – enten med nye stoffer eller nye kombinationer herunder kombination med immunterapi. Herudover er det helt afgørende at finde prädiktive markører, der kan hjælpe klinikerne til at udvælge de patienter, der har gavn af behandling.

KORRESPONDANCE: Per Pfeiffer. E-mail: Per.Pfeiffer@rsyd.dk

ANTAGET: 24. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Anti-vascular endothelial growth factor therapy in the field of oncology

Per Pfeiffer, Torben Frøstrup Hansen & Camilla Qvortrup

Ugeskr Læger 2020;182:V05200336

Through many years the ability to suppress angiogenesis has been exploited in the field of oncology. The efficiency is well-documented and the indications are constantly growing, although the impact often is rather limited, as we argue in this review. Recent evidence suggests that inhibition of angiogenesis may be clinically meaningful through several lines of treatment but lack of biomarkers limits an individualised approach. The

tumour microenvironment is anti-immune and a combination of anti-angiogenic drugs and immunotherapy has demonstrated impressive results and may alter the therapy in the years to come.

LITTERATUR

1. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:73-91.
2. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653-60.
3. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58-62.
4. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *NEJM* 1971;285:1182-6.
5. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
6. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
7. 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;20:4368-80.
8. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5:a009092.
9. Fang J, Yan L, Shing Y et al. HIF-1 α -mediated up-regulation of vascular endothelial growth factor, independent of basic fibroblast growth factor, is important in the switch to the angiogenic phenotype during early tumorigenesis. *Cancer Res* 2001;61:5731-5.
10. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 2012;92:967-1003.
11. Pfeiffer P, Köhne CH, Qvortrup C. The changing face of treatment for metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19:61-70.
12. Qin S, Li A, Yi M et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12:27.
13. Urquhart L. Top companies and drugs by sales in 2019. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:228.
14. André T, Vernerey D, Im SA et al. Bevacizumab as adjuvant treatment of colon cancer: updated results from the S-AVANT phase III study by the GERCOR Group. *Ann Oncol* 2020;31:246-56.
15. Akino T, Hida K, Hida Y et al. Cytogenetic abnormalities of tumor-associated endothelial cells in human malignant tumors. *Am J Pathol* 2009;175:2657-67.
16. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006;116:2610-21.
17. Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK. Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012;30:4026-34.
18. Broxterman HJ, Lankelma J, Hoekman K. Resistance to cytotoxic and anti-angiogenic anticancer agents: similarities and differences. *Drug Resist Updat* 2003;6:111-27.
19. Shojaei F, Wu X, Malik AK et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol* 2007;25:911-20.
20. Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis* 2017;20:185-204.
21. Yi M, Jiao D, Qin S et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment. *Mol Cancer* 2019;18:60.
22. Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1109-23.
23. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
24. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020;38:2053-61.