

Angiogénesis: diana de nuevos tratamientos oncológicos

FRANCESC MITJANS Y JAUME PIULATS

Laboratorio de Bioinvestigación. Merck Farma y Química, S.A. Parc Científic de Barcelona. Barcelona. España.

Puntos clave

● La proliferación de células tumorales y la inducción de la angiogénesis son 2 procesos necesarios y suficientes para generar una masa tumoral. El crecimiento de esta masa tumoral depende de la inducción de la angiogénesis. Consecuentemente, con un bloqueo de la angiogénesis tumoral mediante inhibidores específicos se puede conseguir la latencia del tumor.

● Aunque las investigaciones sobre angiogénesis están muy ligadas a la biología tumoral, existen otras enfermedades no neoplásicas que también dependen de la angiogénesis. Éstas incluyen degeneración macular, psoriasis, endometriosis y artritis, entre otras.

● Las células endoteliales angiogénicas activadas por un tumor representan una importante diana en las terapias del cáncer, con la ventaja de ser genéticamente mucho más estables. El tratamiento de ambos compartimentos, las células cancerosas y las células endoteliales del tumor, es más efectivo que tratar la célula cancerosa solamente. La combinación de las terapias antiangiogénicas con otras terapias oncológicas presenta un futuro prometedor.

● Los agentes antiangiogénicos pueden actuar directamente en las células endoteliales del tumor inhibiendo la respuesta a uno o múltiples factores angiogénicos (Avastin™, Cilengitide™); o pueden actuar de manera indirecta inhibiendo la síntesis de factores proangiogénicos en la célula tumoral (Erbix™, Herceptin™, Iressa™).

● Aunque la monoterapia con fármacos antiangiogénicos pueda estabilizar el crecimiento del tumor, ha sido con la terapia combinada (antiangiogénesis más terapias convencionales) cuando se han obtenido los éxitos más notables en ensayos clínicos en fase III. Actualmente, existen ya hasta 6 fármacos antiangiogénicos aprobados para su uso en terapia oncológica que revolucionarán el tratamiento estándar del cáncer.

La angiogénesis se define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de microvasos preexistentes, y este proceso es tan importante en estados fisiológicos (embarazo, cicatrización de heridas) como en estados fisiopatológicos (inflamación, retinopatía diabética, isquemia y cáncer). La angiogénesis tumoral es un complejo proceso con múltiples etapas y altamente regulado que es necesario para el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica: angiogénesis y progresión tumoral están íntimamente ligadas una a otra. La angiogénesis tumoral permite el crecimiento tumoral más allá de tamaños de 1-2 mm³ y facilita la invasión local y la metástasis, ya que el límite de la difusión de oxígeno en los tejidos es de 100-200 μm, lo que corresponde a 3-5 capas de células alrededor de un vaso tumoral². Este proceso dinámico está inducido por cambios genéticos o por alteraciones locales como hipoxia, privación de glucosa y estrés mecánico u oxidativo. El conocimiento de los mecanismos básicos de la progresión angiogénica está ayudando, sin duda, a la generación de agentes antiangiogénicos capaces de controlar el crecimiento tumoral. Muchos de estos agentes antiangiogénicos han mostrado actividades muy relevantes en modelos preclínicos. Sobre la base de estos estudios preclínicos, varios compuestos con actividad antiangiogénica se ensayan actualmente en numerosos estudios clínicos como fármacos monoterapéuticos o en combinaciones con fármacos citotóxicos, y demuestran prometedoras actividades antitumorales. Si bien es cierto que algunos de estos estudios han sido negativos o han generado cierta controversia, ensayos recientes con el anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) han demostrado beneficios clínicos significativos y, por lo tanto, han renovado el entusiasmo por esta estrategia terapéutica. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de mejorar ciertos aspectos del diseño de los ensayos clínicos (estrategias apropiadas para la selección de pacientes, diseño de los regímenes terapéuticos y selección de los fármacos o terapias apropiadas para la combinación y selección de los puntos finales). Los pocos fármacos aprobados hasta la fecha representan la avanzadilla de una nueva generación de fármacos antitumorales con actividades antiangiogénicas.

Mecanismos de la angiogénesis tumoral

La angiogénesis tumoral es un complejo proceso que implica la intercomunicación de los múltiples compartimentos de un

tumor: células tumorales, células endoteliales, factores solubles (factores de crecimiento y proteasas), componentes de la matriz extracelular, y células accesorias (fibroblastos, células del sistema inmunitario)³. A pesar de ser un proceso claramente dinámico, podemos clasificar en 3 las etapas requeridas para la formación de neovasos hacia el tumor. En la fase de iniciación, algunas de las células tumorales de una masa incipiente experimentan el denominado cambio angiogénico que las capacita para segregar factores de crecimiento solubles. Cabe resaltar que esta etapa está finamente regulada por el delicado equilibrio entre factores proangiogénicos (VEGF, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, etc.), y factores antiangiogénicos, los llamados inhibidores endógenos (trombospondina, endostatina, interferón- β , entre otros)³. El desequilibrio en favor de los factores proangiogénicos desencadena la progresión de la angiogenesis tumoral. Estos factores se unen a receptores específicos en las células endoteliales y disparan, por tanto, cascadas de transducción de señales. Estas señales inician la fase de proliferación e invasión caracterizada por la secreción de componentes de matriz extracelular y proteasas, que permiten remodelar el microentorno tumoral. La disolución de la membrana basal permite a las células endoteliales invadir la matriz extracelular adyacente (vía cambios en la expresión de moléculas de adhesión) y proliferar en el extremo migratorio del nuevo vaso en formación. Finalmente, durante la fase de maduración, el nuevo vaso se estabiliza mediante células accesorias de tipo pericitos y se forma el lumen que permitirá el flujo sanguíneo⁴. Sin embargo, el endotelio tumoral pierde la estructura organizada, típica de la red vascular normal, y es fenotípicamente diferente de los capilares normales. Las anomalías estructurales de esta nueva vasculatura alteran la permeabilidad y la presión tumoral, y causan elevadas presiones intersticiales. Las células endoteliales de un tumor se dividen hasta 40 veces más frecuentemente que las células endoteliales normales y sobreexpresan, de manera selectiva, moléculas de superficie celular como la integrina $\alpha v \beta 3$, la selectina-E, la endogлина, la endosialina y los receptores de VEGF, que estimulan y capacitan la adhesión y la migración del endotelio activado⁵⁻⁷.

Todas estas características diferenciales del endotelio activado en un entorno tumoral respecto al endotelio quiescente de un tejido sano permiten seleccionar dianas terapéuticas para el control de la angiogenesis tumoral. En la tabla 1 se muestran las potenciales ventajas de la terapia antiangiogénica,

basadas en las características descritas anteriormente. Además, estudios clínicos han documentado que ciertos biomarcadores de la angiogenesis (densidad microvascular, valores de VEGF, expresión de receptores) tienen también valor pronóstico en tumores humanos⁸⁻¹⁰.

Estudios clínicos en terapia antiangiogénica

La terapia antiangiogénica se está revelando como una de las más prometedoras aproximaciones en el desarrollo de fármacos anticancerosos de las últimas décadas. Existen varias estrategias para la inhibición de la angiogenesis tumoral, y las más importantes son:

- a) Inhibidores directos de la angiogenesis: inhiben la respuesta de la célula endotelial a múltiples factores angiogénicos, bloqueando procesos de proliferación, migración y formación de neovasos. Éste es el mecanismo de acción de agentes como la endostatina¹¹, angiostatina¹², Avastin^{TM13}, Tumorstatin^{TM14}, trombospondina¹⁵ y Cilengitide^{TM16}.
- b) Inhibidores indirectos de la angiogenesis: inhiben la síntesis de factores proangiogénicos en la célula tumoral. Los siguientes fármacos: Herceptin^{TM17}, Erbitux^{TM18}, interferón- α ¹⁹; e inhibidores de tirosincinasas²⁰ como PTK787/ZK222584, SU11248 e IressaTM ejercen su actividad antiangiogénica mediante esta vía indirecta.

Actualmente, varios agentes antiangiogénicos, como fármacos monoterapéuticos o en combinaciones con otras terapias convencionales, están siendo valorados en ensayos clínicos basados en los prometedores y exitosos datos provenientes de estudios preclínicos (tabla 2)²¹.

Desde que en febrero de 2004 el anticuerpo monoclonal AvastinTM recibió la aprobación por parte de la Food and Drug Administration para el tratamiento del cáncer colorrectal, otros fármacos antiangiogénicos han sido también aprobados en distintos países. En la tabla 3 se detallan los fármacos antiangiogénicos que ya están en el mercado, tanto para indicaciones oncológicas como para indicaciones no oncológicas.

De todos estos ensayos clínicos, se pueden extraer varias lecciones para su aplicación en un futuro en próximos ensayos clínicos, pero también lecciones a tener en cuenta en las pri-

Tabla 1. Potenciales ventajas de la terapia antiangiogénica

Características	Ventajas
El endotelio normal es quiescente. El endotelio angiogénico es altamente proliferativo	Toxicidad en el lecho vascular normal, ausente o muy moderada
El endotelio tumoral expresa dianas y antígenos específicos	Actividad antitumoral selectiva vía la inhibición de las dianas específicas expresadas en las células endoteliales tumorales
El endotelio tumoral es altamente accesible	Terapia sistémica efectiva
Las células endoteliales activadas promueven el crecimiento tumoral vía efectos paracrinos	Potencial actividad sinérgica con agentes anticancerosos convencionales que inhiben preferencialmente las células tumorales

meras etapas de descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas en el campo de los inhibidores de la angiogénesis tumoral²². La primera de ellas es que, cuando un inhibidor angiogénico se aprueba en un tipo de cáncer, es prudente ensayarlo clínicamente en otros tipos de cáncer. Éste es el caso, por ejemplo, de los anticuerpos monoclonales AvastinTM y ErbituxTM. En ambos casos fueron aprobados para su administra-

ción en el cáncer colorrectal^{23,24}. Sin embargo, ambos anticuerpos siguen estudios clínicos en fases II y III para otras indicaciones: cáncer de cabeza y cuello, de mama y de pulmón. Otra conclusión, con gran implicación en el tratamiento de pacientes y en el desarrollo de nuevos fármacos, es la necesidad de aplicar los agentes antiangiogénicos en combinaciones con otras estrategias terapéuticas. Combinaciones

Tabla 2. Agentes antiangiogénicos en ensayos clínicos

Agente	Compañía	Ensayo Fase	Mecanismo de acción
2C6 TM	ImClone	I	Anticuerpo contra VEGF-R2
ABT-510 TM	Abbott Lab's	II	Análogo TSP-1
ABX-IL8 TM	Abgenix	II	Anticuerpo contra IL-8
Angiostatin TM	EntreMed	II	Múltiples dianas
Angiozyme TM	Ribozyme	II	Ribozima dirigida contra VEGF-R1
Avastin ^{TM*}	Genetech	II-III	Anticuerpo contra VEGF
CEP-7055 TM	Cephalon	I	Inhibidor de tirosincinasas VEGF-R1, R2, R3
Combrestatin A-4 TM	Oxigene	I	Inhibidor de tubulina
CNTO 95 TM	Centocor	II	Anticuerpo contra integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$
EMD-121974 TM	Merck KGaA	II	Antagonista de las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$
Endostatin TM	EntreMed	II	Múltiples dianas
Erbitux ^{TM*}	Merck KGaA	II-III	Anticuerpo contra EGFR
PTK TM	Novartis	II	Inhibidor de tirosincinasas VEGF-R2 y otras
SU11248 TM	SUGEN	I	Inhibidor de tirosincinasas VEGF-R2, PDGFR β
Talidomida ^{TM*}	Celgene	II- III	Múltiples dianas
Abegrin TM	MedImmune	I- II	Anticuerpo contra la integrina $\alpha v\beta 3$
VEGF trap TM	Regeneron	I	Receptor soluble de VEGF
ZD6126 TM	AstraZeneca	II	Inhibidor de tubulina
ZD6474 TM	AstraZeneca	II	Inhibidor de tirosincinasas VEGF-R2, EGFR

*Fármacos actualmente aprobados en ciertas indicaciones, pero también en estudios clínicos respecto a nuevas indicaciones oncológicas.
 EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IL: interleucina; TSP-1: trombospondina-1; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Tabla 3. Inhibidores angiogénicos aprobados para uso clínico

Fármaco	Compañía	Mecanismo	Indicación
Avastin TM	Roche	Anticuerpo anti-VEGF	Cáncer colorrectal
Talidomida TM	Celgene	Múltiples dianas	Mieloma múltiple
Tarceva TM	Roche	Inhibidor de tirosincinasas: EGFR	Cáncer de pulmón
Endostar TM (China)	Medgenn	Endostatina modificada	Cáncer de pulmón
Erbitux TM	Merck	Anticuerpo anti-EGFR	Cáncer colorrectal
Sutent TM	Pharmacia	Inhibidor de cinasas	Cáncer de riñón
Nexavar TM	Bayer	Inhibidor de cinasas	Cáncer de riñón
Macugen TM	Pfizer	Aptamero específico por VEGF	Degeneración macular

EGFR: factor de crecimiento epidérmico; VEGF: anticuerpo antifactor de crecimiento vascular.

Tabla 4. Futuros retos de la terapia antitumoral con inhibidores de la angiogenesis

Definición de una óptima dosis biológica
Optimizar el esquema terapéutico y la duración de la terapia
Interacciones farmacológicas con otros agentes terapéuticos
Definición de las combinaciones terapéuticas (monoterapia, combiterapia, terapia trimodal)
Identificación y evaluación de biomarcadores de la actividad terapéutica
Selección de los pacientes basada en la expresión de las dianas angiogénicas
Identificación de las potenciales toxicidades agudas y crónicas
Identificación de potenciales mecanismos de resistencia a inhibidores angiogénicos

con agentes quimioterapéuticos, con radioterapia, con inmunoterapia, e incluso combinaciones de varios agentes antiangiogénicos han demostrado una superior actividad que el uso de los fármacos antiangiogénicos en monoterapia²⁵⁻²⁷. De hecho, la "dianización" de múltiples vías de señalización que regulan el crecimiento endotelial o promueven la apoptosis tienen efectos antiangiogénicos sinérgicos. Es notable la mejor eficacia obtenida en recientes ensayos clínicos con la combinación de Avastin™ más Erbitux™²⁸.

Entre todas estas combinaciones la llamada terapia trimodal (terapia antiangiogénica más quimioterapia más radioterapia) demuestra mucha más actividad y efectividad que cualquiera de ellas administrada de forma individual e incluso que la combinación de 2 de ellas²⁹. Actualmente, la radioquimioterapia simultánea empieza a ser un tratamiento estándar para varios tipos de cáncer, con lo que el paso a la terapia trimodal presenta una lógica continuidad, apoyada por los excelentes resultados preclínicos.

Existen algunos ejemplos de fármacos previamente aprobados para otras indicaciones de los que se ha descubierto, en estudios recientes, su actividad antiangiogénica y pueden ser usados para tratamientos satisfactorios en cáncer recurrente. Por ejemplo, la doxiciclina (tetraciclina modificada químicamente) es un antibiótico que recientemente ha demostrado su actividad antiangiogénica vía inducción de trombospondina. La doxiciclina ha demostrado actividad en hemangioendoteliomas de pulmón³⁰. Así mismo, bajas dosis diarias de interferón- α se han usado también satisfactoriamente para tratar hemangiomas y tumores de células gigantes³¹.

Un dato interesante lo aporta la llamada quimioterapia antiangiogénica (terapia metronómica), basada en la administración de bajas dosis de agentes quimioterapéuticos durante largos períodos, en contraposición con la quimioterapia convencional, basada en elevadas dosis administradas de forma intermitente. Estas terapias han demostrado su actividad en modelos preclínicos y también en ensayos clínicos³².

Futuro de las terapias antiangiogénicas

Sin embargo, a pesar de los avances descritos anteriormente, pocos de los impresionantes resultados obtenidos con agentes angiogénicos en ensayos preclínicos se han confirmado en ensayos clínicos. Esto es debido a que todavía existen varios interrogantes por resolver: cuál es el papel de la terapia antiangiogénica (monoterapia o combiterapia); cuáles de los diferentes fármacos antiangiogénicos hay que utilizar (mecanismo directo o indirecto); cuál es el esquema quimioterapéutico óptimo para su combinación con la terapia antiangiogénica (bajas dosis de manera frecuente o regímenes intermitentes de altas dosis)³³. En la tabla 4 se describen los grandes retos de la terapia antiangiogénica.

Evidentemente, la evaluación racional de la clínica de estos nuevos compuestos tiene que apoyarse en estudios traslacionales del tipo biomarcadores o técnicas de imagen no invasiva. Los estudios farmacocinéticos presentan también una gran relevancia, ya que permiten definir la concentración óptima del fármaco en el ámbito molecular. Recientemente, se ha demostrado que ciertos fármacos antiangiogénicos presentan también actividades de quimiosensibilización³⁴. Esto podría deberse a la normalización de la vasculatura tumoral, la prevención de la repoblación rápida de células tumorales y al aumento de los efectos antivascuales de la quimioterapia; efectos ejercidos por algunos de los fármacos antiangiogénicos³⁵. En resumen, en la medida que aumentemos el conocimiento sobre los mecanismos moleculares de los múltiples procesos implicados en la angiogenesis tumoral, podremos generar más y mejores fármacos antiangiogénicos para un mejor tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA



- Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med.* 1995;1:149-53.
- Piulats J, Mitjans F. Angiogenesis switch pathways. En: Bronchud MH, Foote M, Giaccone G, Olopade O, Workman P, editors. *Principles of molecular Oncology*. 2nd edition. 2003; Humana Press. p. 411-42.
- Sanz L, Alvarez-Vallina L. Antibody-based antiangiogenic cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2005;9:1235-45.
- Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med.* 2006;57:1-18.
- Akalu A, Cretu A, Brooks PC. Targeting integrins for the control of tumour angiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14:1475-86.
- Nanda A, St Croix B. Tumor endothelial markers: new targets for cancer therapy. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:44-9.
- Carson-Walter EB, Watkins DN, Nanda A, Vogelstein B, Kinzler KW, St Croix B. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res.* 2001;61:6649-55.
- St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science.* 2000;289:1197-202.
- Bremnes RM, Camps C, Sirera R. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: the prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood. *Lung Cancer.* 2006;51:143-58.
- Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers: a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg.* 2003;238:9-28.
- Werther K, Christensen JJ, Nielsen HJ. Prognostic impact of matched preoperative plasma and serum VEGF in patients with primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2002;86:417-23.
- Delaney CE, Weagant BT, Addison CL. The inhibitory effects of endostatin on endothelial cells are modulated by extracellular matrix. *Exp Cell Res.* 2006;312:2476-89.

13. Wahl ML, Kenan DJ, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV. Angiostatin's molecular mechanism: aspects of specificity and regulation elucidated. *J Cell Biochem.* 2005;96:242-61.
14. Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1258-64.
15. Hamano Y, Kalluri R. Tumstatin, the NC1 domain of alpha3 chain of type IV collagen, is an endogenous inhibitor of pathological angiogenesis and suppresses tumor growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:292-8.
16. Iruela-Arispe ML, Luque A, Lee N. Thrombospondin modules and angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1070-8.
17. Burke PA, DeNardo SJ, Miers LA, Lamborn KR, Matzku S, DeNardo GL. Cilengitide targeting of alpha(v)beta(3) integrin receptor synergizes with radioimmunotherapy to increase efficacy and apoptosis in breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 2002;62:4263-72.
18. Mitjans F, Meyer T, Fittschen C, Goodman S, Jonczyk A, Marshall JF, et al. In vivo therapy of malignant melanoma by means of antagonists of alphav integrins. *Int J Cancer.* 2000;87:716-23.
19. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S35-S41.
20. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Silletta M, Gavasci M, Battistoni F, et al. Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anticancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17:835-41.
21. Wu WZ, Sun HC, Shen YF, Chen J, Wang L, Tang ZY, et al. Interferon alpha 2a down-regulates VEGF expression through PI3 kinase and MAP kinase signaling pathways. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131:169-78.
22. Mazitschek R, Giannis A. Inhibitors of angiogenesis and cancer-related receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Chem Biol.* 2004;8:432-41.
23. Nieder C, Wiedenmann N, Andratschke N, Molls M. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:348-64.
24. Gasparini G, Longo R, Toi M, Ferrara N. Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:562-77.
25. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3502-8.
26. Ciardiello F, De Vita F, Orditura M, Comunale D, Galizia G. Cetuximab in the treatment of colorectal cancer. *Future Oncol.* 2005;1:173-81.
27. Citrin D, Menard C, Camphausen K. Combining radiotherapy and angiogenesis inhibitors: clinical trial design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:15-25.
28. Sund M, Zeisberg M, Kalluri R. Endogenous stimulators and inhibitors of angiogenesis in gastrointestinal cancers: basic science to clinical application. *Gastroenterology.* 2005;129:2076-91.
29. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:727-39.
30. Saltz LB, Lenz H, Hochster H. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer; 2005.
31. McDonnell CO, Holden G, Sheridan ME, Foley D, Moriarty M, Walsh TN, et al. Improvement in efficacy of chemoradiotherapy by addition of an antiangiogenic agent in a murine tumor model. *J Surg Res.* 2004;116:19-23.
32. Ginns LC, Roberts DH, Mark EJ, Brusch JL, Marler JJ. Pulmonary capillary hemangiomas with atypical endotheliomatosis: successful antiangiogenic therapy with doxycycline. *Chest.* 2003;124:2017-22.
33. Marler JJ, Rubin JB, Trede NS, Connors S, Grier H, Upton J, et al. Successful antiangiogenic therapy of giant cell angioblastoma with interferon alpha 2b: report of 2 cases. *Pediatrics.* 2002;109:E37.
34. Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Metronomic low-dose chemotherapy as antiangiogenic therapeutic strategy for cancer. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3:26-32.
35. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? *Science.* 2006;312:1171-5.

Bibliografía recomendada

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.

Primer éxito clínico a gran escala de un fármaco antiangiogénico en terapia oncológica. Descripción del ensayo en fase III, donde se trató a pacientes con cáncer colorrectal metastásico con una combinación de quimioterapia citotóxica convencional más bevacizumab (Avastin™), un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El tratamiento combinado mostró una prolongada supervivencia de los pacientes respecto a los que se trató con quimioterapia solamente. Este resultado permitió aprobar la combinación de Avastin™ más quimioterapia como terapia de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Vincenzi B, Santini D, Russo A, Silletta M, Gavasci M, Battistoni F, et al. Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anticancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17:835-41.

Los investigadores demuestran las modificaciones de los valores de VEGF e interferón-γ en pacientes de cáncer colorrectal avanzado durante el tratamiento semanal combinando cetuximab con irinotecán. Representa la evidencia clínica respecto a la actividad antiangiogénica de un fármaco (Erbix™) inhibidor indirecto de la angiogénesis tumoral.

Alghisi GC, Ruegg C. Vascular integrins in tumor angiogenesis: mediators and therapeutic targets. *Endothelium.* 2006;13:113-35.

Revisión del papel de las moléculas de adhesión de la familia de las integrinas en la angiogénesis tumoral. Los autores resumen las evidencias tanto en el ámbito preclínico como clínico que permiten "postular" a las integrinas vasculares como buenas dianas terapéuticas. Centrándose en las 2 integrinas que más interés terapéutico han despertado α-vβ-3 y α-vβ-5) describen los antagonistas y sus actividades en modelos preclínicos y en ensayos clínicos.

Strieth S, Eichhorn ME, Sutter A, Jonczyk A, Berghaus A, Dellian M. Antiangiogenic combination tumor therapy blocking alpha(v)-integrins and VEGF-receptor-2 increases therapeutic effects in vivo. *Int J Cancer.* 2006;119:423-31.

Demstración preclínica de la mayor eficacia antitumoral de la combinación de 2 agentes antiangiogénicos. En este artículo, los investigadores han utilizado un péptido cíclico RGD (similar al agente Cilengitide™) en combinación con un inhibidor de la vía de señalización VEGF/VEGF-R2 (el compuesto SU5416). Los autores concluyen que esta combinación de 2 agentes antiangiogénicos puede ser especialmente beneficiosa cuando se administra como profilaxis evitando procesos de iniciación de metástasis o recurrencia tumoral.

Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005;438:932-6.

Excelente y actualizada revisión general de los mecanismos moleculares clave en los procesos angiogénicos. Se describen también las líneas maestras a tener en cuenta para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el campo angiogénico, con la finalidad de minimizar los posibles efectos adversos y evitar las resistencias a este enfoque terapéutico.