

**Blodkärl** i barnnjurcancern Wilms' tumör, inmärkt immunhistokemiskt med endotelcellsmarkören CD34.

# Angiogeneshämmare vid avancerad cancer

Många påbörjade kliniska prövningar visar lovande resultat

**Angiogenes – nybildning av blodkärl – är en del av patogenesen vid flera olika sjukdomar, exempelvis maligna tumörer (inklusive leukemier), exsudativ makuladegeneration, diabetesretinopati, ledgångsreumatism och psoriasis. Omvänt är en otillräcklig angiogenes en mekanism bakom angina pectoris, vävnadsskadan vid hjärtinfarkt och slaganfall, claudicatio intermittens, duodenalsår, trycksår och kroniska bensår. Djurexperimentellt står det klart att en överdriven angiogenes kan hämmas och en otillräcklig angiogenes stimuleras farmakologiskt. Kliniska prövningar av angiogeneshämmare har nu inletts i fråga om några av dessa sjukdomstillstånd.**

Angiogeneshämning har väckt kliniskt gensvar som ny behandlingsform vid tumörsjukdomar, eftersom biverkningarna förväntas vara lindrigare än de vid konventionell behandling. Sannolikt verkar cytostatika i sig angiogeneshämmande (framför allt metotrexat och vissa cyklofosfamidmetaboliter), men i denna artikel avses specifika angiogeneshämmare utan dosbegränsande effekter på tarmslemhinna och benmärg. Som alltid vid nya behandlingsformer finns en avsevärd skepsis mot förespråkarna för angiogeneshämning, som gärna använder sig av experimentella data och anekdotiska patientfall för att behålla sina anslag. Vad som talar för att angiostatiska läkemedel kan komma att bli en etablerad behandlingsform är dels de övertygande prekliniska data, dels det faktum att alla större läkemedelsföretag, och flera nystartade mindre, har utvecklat egna angiogeneshämmare. Hämmarna är sinsemellan olika:

såväl lipider, peptider, antikroppar som kolhydrater och »små molekyler» förekommer, men gemensamt för dem alla är att de hämmar nybildning av blodkärl genom olika angreppspunkter.

## Internationell konferens i höstas

I slutet av oktober samlades ett hundratal forskare, kliniker, representanter från National Cancer Institute (NCI) och företrädare från över tjugo läkemedelsföretag till en konferens om kliniska prövningar av angiogeneshämmare på Bermuda. Konferensen var arrange-

## Författare

ROLF CHRISTOFFERSON  
med dr, avdelningsläkare, barnkirurgiska sektionen, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.

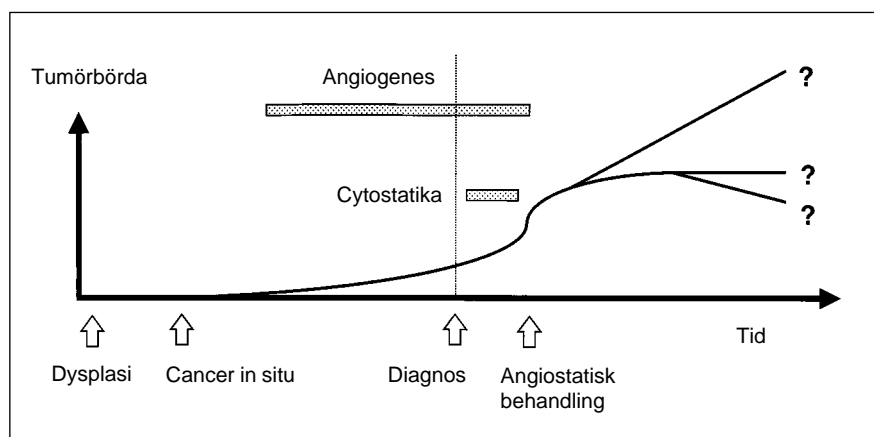
rad av Angiogenesis Journal och Angiogenesis Foundation, en fristående, icke-kommersiell organisation med syfte att samordna grundforskning, läkemedelsindustri och finansierare i utvecklingen av angiogenesbaserade läkemedel. Angiogenesis Foundation har också påtagit sig att sammanställa de olika kliniska prövningar som pågår och informera allmänheten om angiogenesforskningen. Organisationen blygsamma vision är att »angiogenesbaserade behandlingsformer blir nästa århundrades antibiotika».

Idag har kliniska prövningar av ca 30 angiostatiska ämnen inletts, och ytterligare 50 genomgår preklinisk utvärdering. Samma år som president Nixon deklarerade »krig mot cancer» (1971) publicerade Judah Folkman den artikel i New England Journal of Medicine [1] som ligger till grund för forskningsfältet angiostatisk behandling av cancer. Fältet är idag prioriterat av NCI, där en särskild gren har bildats för forskning om angiogeneshämning med resurser att granska och objektivt värdera olika former av angiostatisk behandling. Denna möjlighet har dock utnyttjats i liten utsträckning eftersom läkemedelsföretagen dels bevakar varandra, dels kan få svårt med finansieringen om mindre lovande data skulle spridas innan produktutvecklingen är klar.

### Svårt välja lämpligt mått på behandlingseffekt

Vi som hade hoppats att kliniska data från de pågående kliniska prövningarna skulle visa en dramatisk effekt vid tumörsjukdomar blev besvikna. Detta kan bero på att samtliga ingående patienter hade maligna tumörsjukdomar som inte hade svarat på gängse behandling, dvs terminala tumörsjukdomar (framför allt lungcancer, metastaserande prostatacancer och tjocktarmscancer, bröstcancer, bukspottkörtelcancer, äggstockscancer och glioblastom). Visserligen gäller tesen »frånvaron av bevisad effekt är inte bevisad frånvaro av effekt», men under diskussionerna framkom att angiogeneshämmare sannolikt måste ges under en längre tid, sannolikt flera år, och att de vanliga kliniska kriterierna för behandlingseffekt (som fullständig regress, partiell regress, mindre respons och stabil sjukdom) sannolikt inte är idealiska mått för angiogeneshämmare. Även en effektiv angiogeneshämmare verkar manifesteras sig framför allt i form av en förlängd tid före tumörprogress, dvs mer en statisk än en lytisk effekt (Figur 1).

Ett annat mått på effekten av en angiogeneshämmare kan vara en påverkan på surrogatmarkörer, exempelvis en minskning av tumörmarkörer (prostata-specifikt antigen vid prostatacancer,



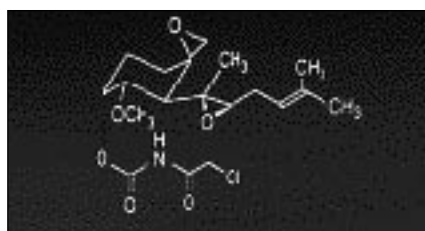
**Figur 1.** Tidsperspektivet för utveckling av en metastaserande cancersjukdom. De kliniska prövningarna av angiogeneshämmare görs på patienter som har progressiv tumörsjukdom trots konventionell behandling. Detta kan innebära att effekten av även en potent angiogeneshämmare kan yttra sig enbart som en förlängd period av stabil sjukdom före tumörprogress.

cer, carcinoembryonalt antigen vid tjocktarmscancer, CA 19-9 vid bukspottkörtelcancer och CA 125 vid äggstockscancer). Detta förutsätter dock att markörerna speglar sjukdomsförloppet, vilket det råder delade meningar om.

Ett annat problem är att det sannolikt inte är den »maximala tolererade dosen» som är viktigast i de tidiga kliniska prövningarna av en hämmare, utan snarare den »optimala biologiska dosen», det vill säga en dos som ger effekt i ett längre perspektiv utan allvarligare biverkningar. En sådan dos är betydligt svårare att fastställa. Med andra ord verkar de flesta forskare och läkemedelsföretag se angiostatiska läkemedel inte som en bot mot cancer utan som ett sätt att hålla en cancer i schack under en längre tid. I takt med att västvärldens befolkning blir äldre kommer incidensen av cancersjukdomar att öka. Angiostatiska läkemedel kan innebära att det blir vanligare att en patient lever med en obotlig cancersjukdom, snarare än att snabbt botas eller avlida av den.

### Kort om kliniska prövningar

Kliniska prövningar skiljer sig åt mellan olika länder och olika läkemedel. Förenklat kan fas I-studier beskrivas



**Figur 2.** Strukturformel för TNP-470.

vas som små studier med 15–30 patienter vid några få centra. Fas I är en toxicitetsstudie där dosen trappas upp successivt till dess att den maximala tolererade dosen kan fastställas. Syftet med fas I är således inte att påvisa en behandlingseffekt, utan att beskriva läkemedlets toxicologi och farmakokinetik.

Vid fas II-studier används den maximala tolererade dosen i små patientgrupper vid några få centra. Tumörstatus utvärderas med tumörmarkörer och med radiologiska tekniker var till varannan månad. Syftet är att påvisa en objektiv effekt vid de studerade sjukdomarna.

Fas III-studier är stora, ofta multicenterstudier, där läkemedlets effekt jämförs med annan behandling och placebo. Vid fas IV-studier testas nya beredningar, kombinationsbehandlingar eller nya indikationer.

### Talidomid

Angiogeneshämmaren talidomid (just det, Neurosedyn) uppvisade vid metastaserande prostatacancer (19 patienter) tumörprogress utan objektiva svar vid dosen 200–1 200 mg peroralt/dag. Vid Kaposi sarkom (10 patienter) sågs 6 partiella regresser (dvs regress av hud- och tarmlesioner), och vid glioblastoma multiforme (40 patienter) rapporterades 5 partiella regresser vid utvärdering med magnetisk resonanstomografi (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts).

Att talidomid är ett av de mest fruktade teratogenerna hos människa har faktiskt inte hindrat de kliniska prövningarna vid cancersjukdomar. Generellt förväntas potenta angiogeneshämmare vara teratogener [2], eftersom anläggningen av moderkakan och fosterutvecklingen kännetecknas av angiogenes. Talidomid används redan kliniskt som immunmodulator vid avstöttningsreaktioner efter organtransplantation, mot lepra, mot aftösa sår i munhåla och matstrupe vid HIV-infektion [3] samt mot viktneidgången vid HIV-infektion och avancerad cancersjukdom. Den

**ANNONS**

dosbegränsande toxiciteten för talidomid är neuropatier (som tyvärr inte alltid är reversibla), förstoppning och sedering. Här söker nu både Celgene och EntreMed talidomidmetaboliter utan neurotoxicitet.

### TNP-470

TNP-470 (Takeda-Abbott) har påbörjat kliniska prövningar fas III. I fas I och II ingår nu ca 315 patienter, men bara ett tiotal av dessa har erhållit mer än ett års behandling enligt prövningsplanen, som utarbetas tillsammans med FDA (Food and Drug Administration). TNP-470 är en angiostatisk lipid och ges som intravenös infusion under fyra timmar tre dagar i veckan, 25–235 mg/m<sup>2</sup>. 31 patienter med avancerad cancer ingick i den presenterade studien från Lombardi Cancer Center, Washington, DC. Den dosbegränsande toxiciteten var reversibla neurologiska symtom (ataxi, yrsel, närminnesstörningar). Inga objektiva tecken till tumörregress sågs, däremot tyckte man sig se utebliven sjukdomsprogress under varierande tid. Farmakokinetiska studier visade en kort halveringstid för TNP-470, varför man i fas II kommer att gå över till 120-timmars kontinuerlig infusion och kombinera behandlingen med en annan angiogeneshämmare: taxol.

I en annan fas I-studie med TNP-470, från MD Anderson Cancer Center i Houston, Texas, vid metastaserande livmoderhalscancer beskrevs ett fall av stadium 3a med lungmetastaser, vilka gick i fullständig regress efter 18 veckors behandling med TNP-470. Kvinnan fick behandling i två år och är fortfarande tumörfri ett halvår efter avslutad behandling [4]. Fallet kommenterades med den typiskt amerikanska kontradiktionen »lita aldrig på ett enstaka patientfall – såvida det inte är det första».

### CM101

CM101 är en angiostatisk polysackarid, ett exotoxin från hemolytiska streptokocker grupp B. CM101 identifierades av den svenske farmakologen Carl Hellerquist, numera Vanderbilt University, Nashville, Tennessee. Hellerquists företag CarboMed har överfört rättigheterna att utveckla CM101 vid tumörsjukdomar till Zeneca. CM101 binder tillväxtstimulerade endotelceller, som därmed uppfattas som bakterier av immunförsvaret. Härvid aktiveras komplementsystemet och frisätts inflammatoriska cytokiner. Denna aktivering sker endast vid angiogenes samt inom tolv timmar efter födelset; CM101 har ingen effekt på friska vuxna. I en fas I-studie omfattande 15 patienter med metastaserande tumörsjukdomar, där CM101 gavs som intravenös

infusion varannan dag [5], sågs partiella svar hos tre patienter (regress av Kaposi sarkom-lesioner, regress av en supraklavikulär lymfkörtel respektive minskning av levermetastaser vid datorskannografi (uppföljning)). Fyra patienter erfor smärta i tumören under behandlingen, vilket tolkades bero på tumörspecifik cytokinfrisättning. Den dosbegränsande toxiciteten är feber, frossa, huvudvärk och illamående.

### CAI

Karboxiaminotriazol (CAI; patenterat av NCI) är en hämmare av receptorstimulerad kalciuminflux i endotelceller och hämmar därmed migration och tillväxt. Dess upptäckare Elsie Kohn är nu anställd av NCI och har själv lett dess fas I-prövningar, som nu omfattar 70 patienter. Ingen tumörregress sågs, däremot utebliven tumörprogress i upp till ett år hos 47 procent av patienterna [6]. CAI tas peroralt. De flesta patienterna erfor illamående, buksmärter och trötthet under behandlingen. Då djurexperimentella data talar för en synergieffekt mellan CAI och taxol, gick fas II-studien vidare som en kombinationsstudie. Denna omfattar nu 19 patienter, där man hittills noterat partiella svar hos fem patienter och utebliven tumörprogress hos ytterligare fem.

### Marimastat

Läkemedel som måste ges intravenöst innebär avsevärda vårdkostnader. Därför har läkemedelsföretagen försökt att utveckla perorala beredningar. Marimastat (British Biotechnology) är en utveckling av batimastat, som gavs intraperitonealt med viss effekt vid annars terapieresistent ascites vid äggstocks-cancer [7]. Båda substanserna är metalloproteinashämmare och motverkar de proteolytiska enzymer (som kollagenas, stromelysin och gelatinas) som är nödvändiga för att luckra upp extracellulära matrix för att ge plats för nybildade kärl. (Samma process tillåter för övrigt invasion av tumörceller åt andra hållet.) Experimentellt motverkar marimastat både angiogenes, tumörtillväxt och metastasering. Dessutom verkar marimastat potentiella effekten av cytostatika.

British Biotechnology tittade på tumörmarkörer i sin fas II-studie. Inklusionskriteriet i studien var att patienterna måste uppvisa en minst 25-procentig ökning av tumörmarkören månaden innan behandlingen inleddes. 527 patienter med terapieresistent prostata-, tjocktarms-, bukspottkörtel- eller äggstocks-cancer hade enrollerats. Samtliga grupper uppvisade en minskad ökning (dvs markörerna fortsatte att stiga, men i långsammare takt) av respektive tumörmarkör under marimastatbehandling.

Graden av minskning gjorde att man kunde dela in patienterna i två grupper: de som svarade respektive de som inte svarade. Den förra gruppen uppvisade en signifikant bättre överlevnad efter ett års behandling utom vid äggstocks-cancer, där kurvorna sammanföll för de båda grupperna. Den vanligaste biverkningen var reversibla smärter och stelhet i skelettmuskulaturen hos omkring en tredjedel av patienterna. Företaget går nu vidare med kliniska prövningar fas III.

### Angiostatin och endostatin

Gemensamt för de ovan presenterade angiogeneshämmarna är att de i djurexperimentella modeller bromsar tumörers tillväxthastighet. Angiogeneshämmarna angiostatin [8] och endostatin [9] ger däremot upphov till tumörregress. Orsaken till detta är sannolikt att de är mer potenta hämmare av blodkärlsnybildning; i samma djurmodell ger endostatin en minskning av tumörtillväxten med 99,9 procent och angiostatin med 90 procent, att jämföra med 65 procent för exempelvis TNP-470. Tumörregress med angiostatin ses även vid växt av xenotransplanterade humana tumörer [10]. Båda ämnena är peptider och fragment av större molekyler. Angiostatin är ett plasminogenfragment och endostatin ett kollagen 18-fragment. Båda är specifika hämmare av endotelcellstillväxt och migration, ingen annan biologisk effekt är känd. Av ett tjugotal testade, olika tumörer har alla skrumpnat till ett millimeterstort in situ-stadium efter två veckors behandling. Man har nu visat att det går att permanent bota en cytotatikaresistent, metastaserande lungcancer hos mus med enbart endostatin utan tecken till resistensutveckling eller biverkningar [11]. Detta kan betyda att angiogeneshämmare kan bli förstahandsterapi från att ha varit tänkta som adjuvans till cytotatika. Dessutom verkar peptiderna potentiella varandra och cytotatika.

Peptiderna är registrerade varumärken. EntreMed, ett genteknikföretag i Maryland, har till uppgift att ta fram tillverkningsprocesser som går att utveckla till kliniska prövningar på patienter. De kliniska prövningarna kommer att genomföras av Bristol-Myers Squibb i USA. Emellertid har det varit svårt att renframställa peptider i den mängd och med den renhet som krävs, och samtidigt ha kvar bibehållen aktivitet. EntreMed har framställt peptiderna i E coli-plasmider, i baculovirus och i Pichia pastoris-jäst, men det är fortfarande oklart vilket system som kommer att användas för de kliniska prövningarna. Jeff Humphrey, prövningsledare på

Bristol-Myers, räknar med att fas I av kliniska prövningar med angiostatin kan påbörjas hösten 1998, vilket dock fortfarande är en betydligt kortare tid från upptäckt till klinisk prövning än genomsnittet för nya läkemedel.

### 2-metoxiöstradiol

EntreMed utvecklar även talidomid och 2-metoxiöstradiol (2-ME2). 2-ME2 är en naturligt förekommande östrogenmetabolit som saknar hormonnaktivitet. Förutom att 2-ME2 är angiostatisk är den också cytotoxisk för en panel av humana tumörcellslinjer [12]. Substansen ges peroralt, och kliniska prövningar beräknas bli inledda under 1998.

### Målsökande robot mot tumörkärlsendotel

Ett nytt sätt att inducera tumörregress via blodbanan presenterades av Philip Thorpe, en verserad engelsman verksam vid Texas Southwestern Medical Center i Dallas. I en djurexperimentell modell transfekterades högmaligna musneuroblastomceller med gammainterferongen. Tumörcellerna bildade gammainterferon och stimulerade därmed tumörens endotelceller att uttrycka klass II-transplantationsantigener. En antikropp mot dessa transplantationsantigener kopplades sedan till en trunkerad form av tissue factor (tTF), ett prokoagulativt protein som indirekt aktiverar trombin. tTF är dock inte aktiv förrän den blir membranbunden. Metoden kallas vascular target agent (VTA). Denna målsökande robot trombotiserade 40–70 procent av kärlen i neuroblastomen inom 30 minuter. VTA gav fullständig tumörregress hos 38 procent av djuren utan tecken till biverkningar [13].

Idag känner man till flera antigener som mer eller mindre specifikt uttrycks av aktiverade endotelceller i tumörer och därmed är kandidater för VTA, exempelvis VEGF/Flk-1-komplexet (se nedan), endoglin, endosialin, VCAM-1 och integrinerna E-selektin och  $\alpha_v\beta_3$ . Thorpe arbetar nu med TEC 110, en bispecifik humaniserad musantikropp som i ena änden binder komplexet mellan den angiogena peptiden VEGF och dess endotelcellsreceptor Flk-1, och i den andra änden binder tTF. Kliniska prövningar fas I med TEC 110 planeras av läkemedelsföretaget Technoclone. Noteras bör att denna antikropp alltså inte behöver nå tumörcellerna, utan »bara» binda till tumörkärlsendotelet.

VTA verkar synergistiskt med angiogeneshämmare och cytostatika. Thorpe visade imponerande djurexperimentella data, men det är givetvis svårt att bedöma hur effektiv VTA kommer att visa sig vara i den kliniska vardagen.

James Pluda från Cancer Therapy Evaluation Program på NCI var dock mycket entusiastisk, vilket annars inte är hans främsta egenskap.

### Selektiv VEGF-receptorantagonist

Vascular endothelial growth factor (VEGF) är kanske den mest potenta angiogena peptiden. Den har påvisats vid de flesta olika former av cancer hos människa, även om graden av uttryck varierar från tumör till tumör. VEGF har viktiga biologiska funktioner, genetisk knockout av en allel ger upphov till tidig embryonal död och resorption [14, 15]. Messenger-RNA för VEGF ökar vid vävnadshypoxi, samtidigt som detta RNA blir mer stabilt. Då hypoxi sannolikt är en viktig drivkraft för angiogenes, har VEGF föreslagits vara den angiogena peptid genom vilken andra angiogena ämnen verkar.

VEGF är en endotelcellspecifik tillväxtfaktor med två kända receptorer, flt-1 och Flk-1 (även kallad KDR). Tyrosinkinasreceptorn Flk-1 är den viktigaste receptorn för angiogenes. Förväntningarna var därför stora när Laura Shawver presenterade SU5416, en selektiv Flk-1-receptorantagonist. Av ett tjugotal testade syngena och xenogena tumörer gav SU5416 en 30–70-procentig minskning av tumörtillväxten [16], således ingen tumörregress. Läkemedelsföretaget Sugen Inc har nu inlett en fas I-studie vid University of California, Los Angeles, på solida maligna tumörer som inte svarat på annan behandling. SU5416 är en liten molekyl som ges som intravenös bolusdos två gånger per vecka.

### Hajar får inte cancer

En viss massmedial uppmärksamhet har i USA riktats mot skvalamin (Squalamine; Magainin Pharmaceuticals), en aminosterol isolerad från en hajart, *Squalus acanthias* [17]. Skvalamin är både ett bredspektrumantibiotikum och en angiogeneshämmare in vitro och in vivo. Den angiogeneshämmande effekten anses bero på blockering av den kopplade, icke-energiberoende Na<sup>+</sup>-H-transporten i endotelceller. De ackumulerade vätejonerna stör signaltransduktionen från endotelcellens tillväxtfaktorreceptorer.

Skvalamin hämmade tillväxten hos xenotransplanterade gliom med 70 procent utan påvisbar toxicitet. Effekten potentiades av cytostatika vid behandling av syngena och xenogena tumörer hos mus. Jon I Williams från Magainin betonade att skvalamin är den första generationens aminosterol och att mer potent angiogeneshämmande aminosteroler är under utveckling. Ma-

gainin söker nu finansiering för att kunna starta kliniska prövningar.

### Halofuginon

Halofuginon (Collmed Pharmaceuticals) är en specifik hämmare av transkriptionen av kollagen I, nödvändigt vid exempelvis sårsläkning. När man utvecklade halofuginon som behandling mot keloidbildning fann man att denna lilla molekyl hämmade även angiogenes in vitro och in vivo. Halofuginon hämmade tillväxten för syngen blåscancer och melanom hos mus med 80 respektive 75 procent. Det väckte dock förstämning när det framkom att ännu inget är publicerat om halofuginon som angiogeneshämmare; en stor del av den biomedicinska frontlinjeforskningen bedrivs i USA, och amerikanska forskare läser huvudsakligen amerikanska vetenskapliga tidskrifter. Ju bättre och viktigare resultat, desto bättre amerikansk tidskrift förväntas artikeln vara publicerad i.

### Kliniska prövningar som saknades

Andra hämmare, för vilka kliniska prövningar inletts men som inte togs upp på mötet, är bl a Vitaxin, en humaniserad musantikropp mot endotelcellsintegrinet  $\alpha_v\beta_3$  [17] på indikationen Kaposi sarkom, angiogeneshämmaren trombocytfaktor 4 (PF4), som framställs rekombinant och prövas vid tjocktarmscancer, interleukin-12, som är en indirekt angiogeneshämmare, samt galardin, suramin och tekogalan. Dessutom saknades genomgångar av de kliniska prövningarna vid icke-maligna sjukdomar, där studier pågår vid exsudativ makuladegeneration, diabetesretinopati, neovaskulärt glaukom, ledgångsreumatism, psoriasis, menorrhager samt kroniska bensår och trycksår.

### Informationsvägar

Då det tar tid att genomföra, sammanställa och publicera kliniska prövningar är det svårt att överblicka utvecklingen av fältet. Ännu svårare blir det då resultaten publiceras i tidskrifter av olika karaktär beroende på den studerade sjukdomen. För den intresserade med Internetanslutning vill jag rekommendera den överlägset bästa Medline-adressen (som dessutom är gratis): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>. Kliniska prövningar av angiogeneshämmare vid tumörsjukdomar i USA återfinns till viss del på <http://cancer.net.nci.nih.gov>. Motsvarande adress för prövningar i Europa är <http://telescope.nki.nl>. Angiogenesis Foundations hemsida är under konstruktion (<http://www.angio.org>). Vid konferensen lanserades två nya tidskrifter inriktade på angiogenes, Angiogenesis Jour-

\*

Bidrag från HKH kronprinsessan Lovisas förening för barnsjukvård möjliggjorde författarens deltagande i mötet om angiogeneshämmare.

## Referenser

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
2. Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'Amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med* 1997; 3: 443-6.
3. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-93.
4. Kudelka AP, Levy T, Verschraegen CF, Edwards CL, Piamsomboon S, Termrungruangler W et al. A phase I study of TNP-470 administered to patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Clinical Cancer Research* 1997; 3: 1501-6.
5. DeVore RF, Hellerquist CG, Wakefield GB, Wamil BD, Thurman GB, Minton PA et al. Phase I study of the antineovascularization drug CM101. *Clinical Cancer Research* 1997; 3: 365-72.
6. Kohn EC, Figg WD, Sarosy GA, Bauer KS, Davis PA, Soltis MJ et al. Phase I trial of micronized formulation of carboxyamino-triazole in patients with refractory solid tumors: Pharmacokinetics, clinical outcome, and comparison of formulations. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1985-93.
7. Wojtowicz-Praga SM, Dickson RB, Hawkins MJ. Matrix metalloproteinase inhibitors. *Invest New Drugs* 1997; 15: 61-75.
8. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-28.
9. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-85.
10. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen CC, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996; 2: 689-92.
11. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390: 404-7.
12. Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. Inhibition of angiogenesis and breast cancer by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res* 1997; 57: 81-6.
13. Huang X, Molema G, King S, Watkins L, Edgington TS, Thorpe PE. Tumor infarction in mice by antibody-directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Science* 1997; 275: 547-50.
14. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertszenstein M et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380: 435-9.
15. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, O'Shea KS, Powell-Braxton L et al. Heterozygous embryonic lethality induced by

targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996; 380: 439-42.

16. Strawn LM, McMahon G, App H, Schreck R, Kuchler WR, Longhi MP et al. Flk-1 as a target for tumor growth inhibition. *Cancer Res* 1996; 56: 3540-5.
17. Moore KS, Wehrli S, Roder H, Rogers M, Forrest JN Jr, McCrimmon D et al. Squalamine: An aminosterol antibiotic from the shark. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 80: 1354-8.
18. Brooks PC, Strömblad S, Klemke R, Vischer D, Sarkar FH, Cheresh DA. Anti-integrin alpha v beta 3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J Clin Invest* 1995; 96: 1815-22.

## Summary

**Angiogenesis inhibitors in advanced cancer; many current clinical trials are yielding promising results**

Rolf Christofferson

*Läkartidningen* 1998; 95: 2349-54

Tumour growth and metastasis are dependent on angiogenesis, the formation of new blood vessels. In experimental models, tumour regression can be induced by the administration of specific angiostatic agents. The inhibition of angiogenesis represents a new approach in cancer therapy. Specific inhibition of angiogenesis is not characterised by the typical dose-limiting toxicity of chemotherapy. By targeting the untransformed and genetically stable vascular endothelium, drug delivery is no problem, and angiostatic therapy is not associated with the development of drug resistance. However, the treatment has to be continued for months or years, and some angiostatic agents are known to interfere with fertility. Approximately thirty angiostatic agents are undergoing clinical trials, and another fifty agents preclinical testing. Since the clinical trials are performed on patients with advanced tumours intractable to conventional therapy, and as the test drugs are first generation angiostatic agents, their effect is measured in terms of delay in tumour progression or reduction in values for surrogate endpoints such as tumour markers. In this article, based on reports presented at a recent international conference on angiogenesis antagonists, a few angiostatic agents are reviewed with brief comments on their performance in early clinical trials, and some new and promising angiostatic strategies are outlined.

*Correspondence:* Dr Rolf Christofferson, Dept of Paediatric Surgery, Akademiska barnsjukhuset, S-751 86 Uppsala.

Särtryck av serien om

# VÅLD och AGGRESSIVITET

Många människor uppfattar våldet som en av de största hälsoriskerna. Våldet möter läkare från olika specialiteter på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva.

Under 1994–95 publicerade *Läkartidningen* 26 artiklar som tillsammans gav ett brett medicinskt perspektiv på ämnet våld och aggressivitet. De har nu samlats i ett 84-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 95 kronor. Vid 11–50 ex 95 kronor, vid högre upplagor 80 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Våld

.....  
Namn

.....  
Adress

.....  
Postnummer/Postadress

.....  
Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Våld»

Telefax 08-20 76 19