

Capítulo 6: Potencial de la terapia anti-VEGF

Estrategias de inhibición del VEGF y de los receptores del VEGF

Actualmente se están desarrollando un gran número de fármacos cuyo objetivo es el sistema del VEGF (Tabla 6.1). De ellos, los más prometedores son los que emplean anticuerpos monoclonales dirigidos al VEGF y los inhibidores de tirosin-quinasa de molécula pequeña que bloquean los receptores del VEGF. Los fármacos de esta clase que más se han desarrollado son bevacizumab, un anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido al VEGF; y vatalanib (PTK787) y ZD-6474, ambos inhibidores del receptor tirosin-quinasa del VEGF que bloquean la transducción de señales después de los receptores tirosin-quinasa unidos a la membrana. Otros métodos para inhibir el sistema del VEGF incluyen las ribozimas dirigidas al ARNm del receptor 1 del VEGF, los anticuerpos dirigidos contra los receptores del VEGF y una forma de receptor del VEGF soluble diseñado para unirse al VEGF y anular su actividad en la circulación.

A continuación se comentan estas diversas clases de agentes, fijando la atención en los agentes que se encuentran en desarrollo clínico.

Tabla 6.1. Situación clínica de fármacos actualmente en desarrollo dirigidos al sistema del VEGF

Nombre	Modo de acción	Situación	Indicación	Datos de resultados	Principales cuestiones de seguridad
Anticuerpos monoclonales					
Bevacizumab	Anticuerpo anti-VEGF	Lanzado para cáncer colorrectal Fase III	Cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, hepatocarcinoma, melanoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, linfoma no de Hodgkin, CPNCP, cáncer de ovario	30% de aumento en supervivencia global (15,6 a 20,3 meses) y 71% de aumento en supervivencia libre de progresión (6,2 a 10,6 meses)	Hipertensión tratable con medicación oral Perforación gastrointestinal (<2%)
IMC-1C11	Anticuerpo monoclonal anti-receptor 2 del VEGF	Fase I	Cáncer colorrectal	Enfermedad prolongada estable en uno de 14 pacientes	Episodios hemorrágicos de grado 1
Varios	Anticuerpos Anti-VEGF, Anti-receptor 1 del VEGF, Anti-receptor 2 del VEGF	Preclínico	Cáncer	No disponible	No disponible

Tabla 6.1. Situación clínica de fármacos actualmente en desarrollo dirigidos al sistema del VEGF (continuación).

Nombre	Modo de acción	Situación	Indicación	Datos de resultados	Principales cuestiones de seguridad
Inhibidores de tirosin-quinasa					
Vatalanib (PTK-787)	Inhibidor de tirosin-quinasa	Fase III	Glioma, CPNPC, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células renales, leucemia mieloide, carcinoma, tumor sólido, sarcoma de Kaposi, tumor colorrectal	Respuestas en combinación con FOLFIRI y FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal	Trombocitopenia de grado 3, enzimas hepáticas elevadas, fatiga y neutropenia
SU6668	Inhibidor de tirosin-quinasa	Fase II	Cáncer, tumores sólido	Estabilización de la enfermedad en grupo pequeño de pacientes, pero sin respuestas objetivas	Edema, náuseas, vómitos, fatiga, anorexia y dolor abdominal
ZD6474	Inhibidor de tirosin-quinasa	Fase II	CPNPC, CPCP, mieloma múltiple, tumor es sólidos, tumor del sistema nervioso central, tumor cerebral	Respuesta parcial en grupo pequeño de pacientes	Prolongación de QTc, diarrea y erupciones
SU011248	Inhibidor de tirosin-quinasa	Fase II	Cáncer de células renales, cáncer colorrectal	Respuesta parcial en cáncer de células renales tratado previamente	Linfopenia de grado 3 y elevación asintomática de grado 3 de amilasa y lipasa sin pancreatitis
Semaxinib (SU5416)	Inhibidor de tirosin-quinasa	Suspendido por falta de eficacia	Mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide, tumor sólido, tumor pulmonar, sarcoma de Kaposi, tumor colorrectal	Suspendido por falta de eficacia	Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea de gravedad que precisa hidratación
Otros					
AE-941 (Neovastat)	Antagonista del VEGF, mecanismo exacto de acción desconocido	Fase III	CPNPC, carcinoma de células renales, mieloma múltiple, tumor de próstata, tumor de mama, tumor de pulmón	Aumento en la supervivencia de 4,17-6,15 meses (análisis de supervivencia retrospectivo)	Granulocitopenia

FOLFIRI = infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorin (LV) más irinotecan; FOLFOX = infusión de 5-FU/LV más oxaliplatino

Capítulo 6: Potencial de la terapia anti-VEGF

Tabla 6.1. Situación clínica de fármacos actualmente en desarrollo dirigidos al sistema del VEGF (continuación).

Nombre	Modo de acción	Situación	Indicación	Datos de resultados	Principales cuestiones de seguridad
Otros					
Angiozyme	Ribozima	Fase II	Tumor de mama, tumor colorrectal	Poca eficacia en cáncer de mama que produjo la suspensión de los ensayos. Sin ventaja de eficacia sobre IFL solo en cáncer colorrectal	Reacciones en el punto de inyección, efectos secundarios vasculares graves
VEGF-Trap	Receptor soluble del VEGF	Fase I	Cáncer	Enfermedad estable en grupo pequeño de pacientes	Fatiga, proteinuria e hipertensión

IFL = irinotecan, 5-FU y LV

Anticuerpos monoclonales

Bevacizumab y anticuerpos dirigidos al VEGF

De varios anticuerpos anti-VEGF que se encuentran en fase de desarrollo, bevacizumab es con mucho el más prometedor y el único sobre el que existen datos clínicos. Bevacizumab es una versión humanizada de un anticuerpo anti-VEGF murino con un 93% de origen humano y un 7% de origen murino [Presta et al., 1997]. Los ensayos de fase I y II demostraron que bevacizumab es bien tolerado en pacientes con tumores sólidos y se puede combinar con seguridad con doxorubicina, carboplatino/paclitaxel, capecitabina y 5-FU/LV [Gordon et al., 2001; Krummen et al., 1999; Langmuir et al., 2002; Margolin et al., 2001; Miller et al., 2002]. Estos ensayos proporcionaron la justificación para avanzar hacia los ensayos de fase II en varias indicaciones. En estos ensayos de fase II:

- La tasa de respuesta y el tiempo transcurrido hasta la progresión mejoraron en pacientes con cáncer colorrectal no tratado anteriormente añadiendo 5 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas a 5-FU/LV [Kabbnavar et al., 2003, 2004].
- Los pacientes con carcinoma de células renales lograron una prolongación significativa en el tiempo transcurrido hasta la progresión con bevacizumab en comparación con el placebo, produciéndose el cierre precoz del ensayo [Yang et al., 2003].

Bevacizumab es una versión humanizada de un anticuerpo anti-VEGF murino con un 93% de origen humano y un 7% de origen murino...

- Bevacizumab fue bien tolerado y mostró eficacia como agente único en pacientes con cáncer de mama avanzado [Sledge et al., 2000].
- La terapia de combinación con bevacizumab aumentó la tasa de respuestas y el tiempo transcurrido hasta la progresión en pacientes con CPNCP, aunque la hemoptisis fue una cuestión preocupante [DeVore et al., 2000] y la histología de células escamosas y los tumores cavitados de localización central son factores de riesgo para la hemorragia pulmonar [Novotny et al., 2001].

Los principales efectos secundarios debidos a bevacizumab en los ensayos de fase I y II fueron episodios hemorrágicos, episodios tromboembólicos, hipertensión y proteinuria [DeVore et al., 2002; Kabbinavar et al., 2003; Langmuir et al., 2002; Sledge et al., 2000]. Por lo general fueron tratables, pero justificaban un control específico en los ensayos posteriores de fase III. No se observaron casos de diarrea, náuseas y vómitos, ni reacciones relacionadas con la infusión.

En el primer ensayo de fase III de bevacizumab publicado se comparaba capecitabina con capecitabina más bevacizumab en cáncer de mama en fase avanzada [Miller et al., 2002]. No logró cumplir su objetivo primario de supervivencia libre de progresión, posiblemente debido a la limitada influencia del VEGF en el cáncer de mama en fase avanzada y a que la población de pacientes seleccionada tenía una enfermedad que había progresado después de uno o dos ciclos de quimioterapia convencional para la enfermedad metastásica. Los ensayos están investigando ahora si es ventajoso añadir bevacizumab al paclitaxel como terapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico.

En el primer ensayo de fase III para demostrar que la terapia anti-angiogénica puede ampliar la supervivencia, se comparó IFL solo con IFL más 5 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas en 815 pacientes con cáncer colorrectal metastásico [Hurwitz et al., 2004]. La mediana de supervivencia mejoró en un 30%, de 15,6 a 20,3 meses ($p < 0,001$) cuando se añadió bevacizumab a IFL (Figura 6.1). Esto corresponde a un cociente de riesgo de muerte de 0,66 ($p < 0,001$), o una reducción del 34% en el riesgo de muerte en el grupo de bevacizumab.

Este es un incremento mayor que el observado cuando se añadió irinotecan a 5-FU/LV. También mejoró la supervivencia libre de progresión en un 71%, de 6,2 a 10,6 meses ($p < 0,001$) (Figura 6.2).

Bevacizumab más IFL fue bien tolerado, siendo una hipertensión de grado 3 el único suceso significativo observado con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab (11,0% vs 2,3% en los pacientes tratados con IFL solo). El tratamiento fue fácil, usando medicación oral normal. Por otra parte, el 1,5% de los pacientes sufrió perforación gastrointestinal.

Estos datos demuestran que el uso de terapias que tienen como objetivo un factor cuidadosa y racionalmente seleccionado, y decisivo para la angiogénesis del tumor, puede proporcionar un importante beneficio a los

La mediana de la supervivencia mejoró de 15,6 a 20,3 meses ($p < 0,001$) cuando se añadió bevacizumab a IFL.

Bevacizumab más IFL fue bien tolerado, siendo una hipertensión de grado 3 el único suceso significativo observado con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab.

Capítulo 6: Potencial de la terapia anti-VEGF

pacientes. De esta forma, bevacizumab ha demostrado el antiguo concepto de que inhibir la angiogénesis del tumor puede ser una terapia anticancerosa eficaz y bien tolerada con un amplio potencial. Además, el diferente perfil de efectos secundarios de bevacizumab lo convierte en la combinación ideal para acompañar la quimioterapia.

...bevacizumab ha demostrado el antiguo concepto de que inhibir la angiogénesis del tumor puede ser una terapia anticancerosa eficaz y bien tolerada...

Receptores solubles del VEGF

El VEGF-Trap es un receptor soluble del VEGF diseñado para unirse al VEGF en la circulación. Combina elementos de unión al ligando de los dominios extracelulares del receptor 1 del VEGF fusionados a la porción Fc de IgG1 [Holash et al., 2002; Saishin et al., 2003]. Los datos preclínicos indican que el VEGF-Trap tiene actividad antitumoral tanto frente a xenoinjertos de tumores primarios en ratones lampiños como frente a metástasis pulmonares [Holash et al., 2002]. Hasta la fecha sólo se han presentado datos de fase I. En un ensayo en el que se incluyeron pacientes con tumores sólidos y linfomas en los que había fracasado la quimioterapia anterior, se demostró que el VEGF-Trap era capaz de inducir enfermedad estable durante 10 semanas como mínimo y era bien tolerado, con efectos secundarios semejantes a los descritos con otros agentes anti-VEGF (proteinuria e hipertensión de grado 3 [Dupont et al., 2004]). Hay otros ensayos fase I en curso y no se tomará una decisión sobre si se debe pasar a ensayos de fase II hasta que éstos finalicen.

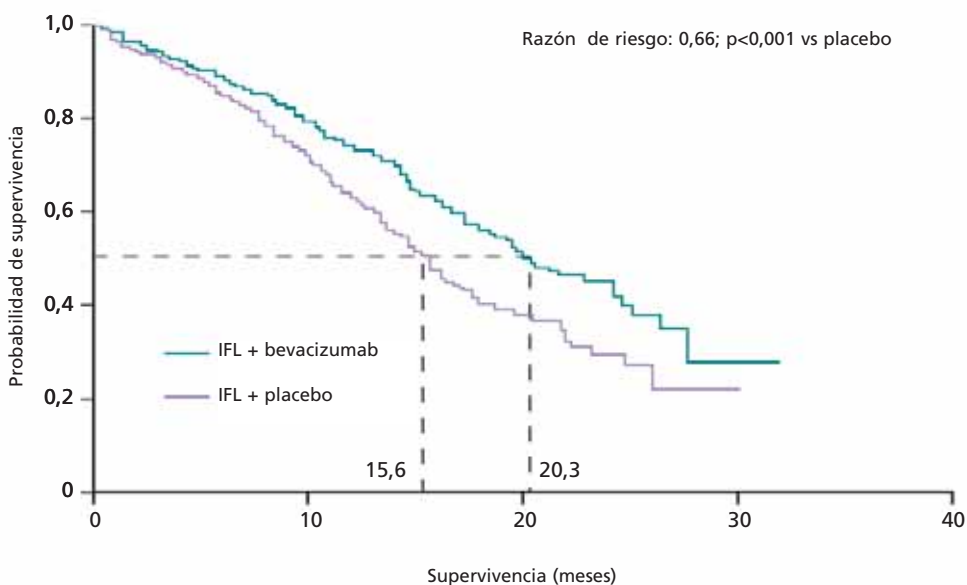


Figura 6.1. Supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal que recibieron IFL más bevacizumab en comparación con los que recibieron IFL más placebo. Reproducido con autorización de Hurwitz et al., 2004. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

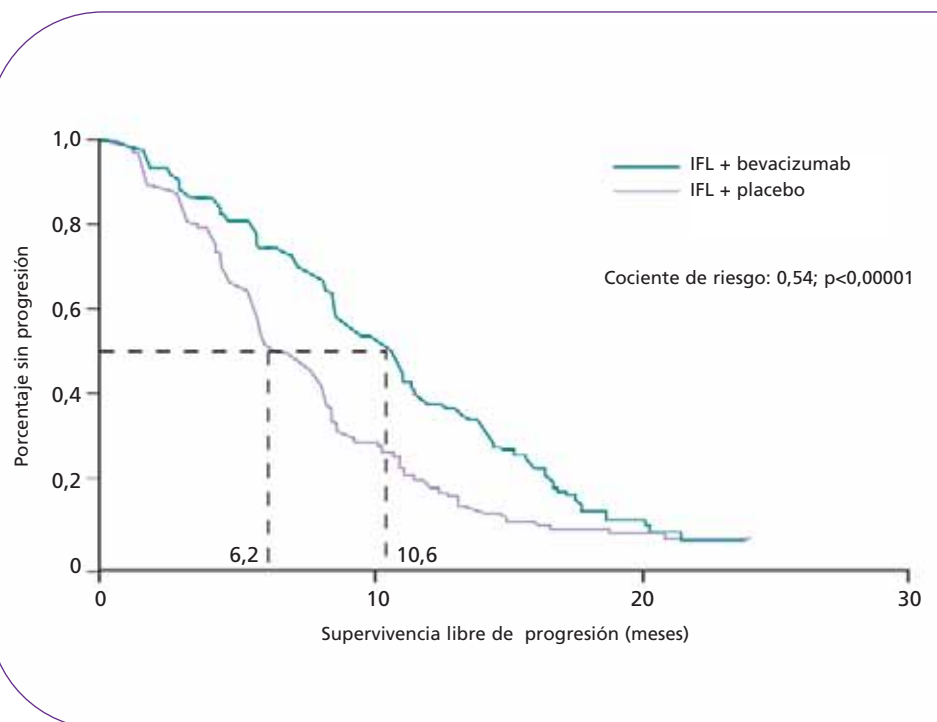
Anticuerpos dirigidos a los receptores del VEGF

Se están investigando en total cuatro anticuerpos monoclonales anti-receptor del VEGF para utilizarlos como terapia anticancerosa (Tabla 6.1). Se dirigen al dominio extracelular del receptor del VEGF. Uno de ellos, el IMC-1C11, bloquea el receptor 2 del VEGF. En el único ensayo de fase I publicado hasta la fecha [Posey et al., 2003], se demostró que el IMC-1C11 fue bien tolerado, con pequeñas hemorragias como único efecto secundario observado, aunque las pruebas de eficacia clínica fueron escasas. Los otros tres anticuerpos anti-receptor del VEGF todavía se hallan en fase preclínica.

Inhibidores de tirosin-quinasa

La actividad tirosin-quinasa es intrínseca a la actividad de transducción de señales de muchos inhibidores unidos a la membrana, incluidos los receptores del VEGF. Esta actividad está mediada por la unión del ligando a la región extracelular del receptor, lo que estimula la fosforilación de la tirosina del dominio intracelular por medio de la unión a ATP y las posteriores cascadas de transducción de señales intracelulares [Dvorak et al., 1995]. Los inhibidores de tirosin-quinasa son compuestos sintéticos pequeños, permeables a las membranas y de administración oral que bloquean o compiten por la unión a ATP, inhibiendo así la cascada de transducción de señales intracelulares estimulada por uno o varios receptores.

Figura 6.2. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal que recibieron IFL más bevacizumab en comparación con los que recibieron IFL más placebo. Reproducido con autorización de Hurwitz et al., 2004. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.



El desarrollo de inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor del VEGF es un área activa de investigación y desarrollo.

Semaxinib e inhibidores relacionados con tirosin-quinasa

El desarrollo de inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor del VEGF es un área activa de investigación y desarrollo. Se han identificado y estudiado a nivel preclínico muchos compuestos, pero sólo unos cuantos han llegado a la fase de desarrollo clínico (Tabla 6.1). Semaxinib (SU5416) fue el compuesto principal de esta clase. Este agente es un inhibidor competitivo de ATP con actividad predominante contra el receptor 2 del VEGF, pero también contra el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el receptor 1 del VEGF, Flt-4 y c-kit [Fong et al., 1999; Zhu y Witte 1999]. Estudios in-vitro demostraron que semaxinib tenía un potente efecto antiproliferativo frente a las células endoteliales e inhibía el crecimiento tumoral y las metástasis [Fong et al., 1999; Zhu y Witte 1999]. En ensayos clínicos de fase I, se demostró que semaxinib tenía una toxicidad limitante de la dosis con cefaleas del tipo de las migrañas y náuseas de grado 3 y vómitos en escopeta de grado 4, ninguno de los cuales se podía tratar con altas dosis de narcóticos ni de antieméticos [Rosen et al., 1999]. Otros efectos secundarios frecuentes fueron diarrea y dolor abdominal. La evidencia de actividad biológica condujo al establecimiento de un programa de ensayos de fase II y III en tipos de tumores como el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y carcinoma de células renales. Por desgracia, los primeros ensayos que presentaron datos no lograron cumplir sus objetivos finales (ensayo de fase III en cáncer colorrectal; ensayo de fase II en carcinoma de células renales [Lara et al., 2003]) y el programa de ensayos clínicos de semaxinib se suspendió. Por otra parte, un estudio de fase I indicó que semaxinib estaba relacionado con una inaceptable incidencia de episodios tromboembólicos (nueve en 19 pacientes) cuando se usaba en combinación con cisplatino y gemcitabina, lo que también desanimó a seguir la investigación [Kuenen et al., 2002].

Además de semaxinib, se han desarrollado algunos otros inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor del VEGF. SU4158, SU9803, SU6577 y SU9902 parecen tener actividad preclínica en modelos animales, pero no se han publicado estudios clínicos [Chintala et al., 1999; Groopman et al., 1998; Kan et al., 2003; Sun y McMahon 2000]. SU6668, con una estructura afín a la de semaxinib y con una importante actividad antitumoral frente a muchos tipos de xenoinjertos de tumores en ratones atímicos [Hoekman 2001], se ha estudiado en ensayos de fase I y están en curso los ensayos de fase II. Los efectos secundarios más importantes son pericarditis y pleuritis, aunque no se han observado hasta la fecha acontecimientos relacionados con semaxinib [Vajkoczy et al., 2000]. Actualmente no se sabe cómo afectará al desarrollo de SU6668 el cierre de Sugen, Inc., la empresa que desarrollaba este agente.

Recientemente se han publicado datos halagüeños del SU011248, que tiene actividad frente al receptor 2 del VEGF. En un estudio de fase II en pacientes con cáncer de células renales avanzado que recibieron en segunda línea SU011248 durante 4 de cada 6 semanas, la tasa de respuesta fue del 33% y un 37% de los pacientes tuvo enfermedad estable durante al menos 3 meses [Motzer et al., 2004]. Los efectos adversos

incluyeron descensos en la fracción de eyección ventricular izquierda que supuso la suspensión del tratamiento y elevaciones de grado 3 de los niveles de lipasa y amilasa, así como fatiga, náuseas, diarrea y estomatitis. Está programado un ensayo de fase III para comparar SU011248 con interferón-a.

Vatalanib (PTK-787)

Vatalanib es un inhibidor de tirosin-quinasa con actividad frente a los receptores 1, 2 y 3 del VEGF, que tiene actividad preclínica frente a varios tipos de cáncer y que ha demostrado reducir la densidad de microvasos, una medida de la angiogénesis, y mejorar la supervivencia en modelos de cáncer cerebral de ratón [Kim et al., 2002; Thomas et al., 2003]. Los estudios de fase I han demostrado que las toxicidades se pueden tratar e incluyen mareo, ataxia, náuseas, diarrea, vómitos (todos en aproximadamente el 15% de los pacientes) e hipertensión (en más del 20% de los pacientes con cáncer colorrectal). Se observaron respuestas parciales y estabilización de la enfermedad durante 6 o más meses en pacientes tratados previamente de forma intensiva con varios cánceres que recibieron dosis más altas en combinación con quimioterapia y los datos preliminares sugieren que vatalanib se puede administrar con seguridad según un programa de dosificación diaria continua [Steward et al., 2004; Thomas et al., 2003; Trarbach et al., 2003]. Ensayos de fase I/II en cáncer colorrectal investigaron vatalanib en combinación con terapia basada en irinotecan y basada en oxaliplatino. El ensayo que incluyó IFL fue negativo debido a una interacción entre vatalanib e irinotecan. El ensayo de FOLFOX4 con o sin vatalanib incluyó a 35 pacientes y mostró una tasa de respuesta del 53% y supervivencia libre de progresión de 11,2 meses, lo que sugería la existencia de actividad [Steward et al., 2004]. Un ensayo de fase I/II de PTK-787 con FOLFIRI en una población de pacientes semejante produjo tasas de respuesta inferiores (41%) y supervivencia libre de progresión más breve (7,1 meses) [Schleucher et al., 2004]. Vatalanib se encuentra actualmente en ensayos de fase II en indicaciones como carcinoma de células renales y glioblastoma multiforme. Además, en enero de 2003, comenzaron dos ensayos de fase III de FOLFOX4 con o sin vatalanib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, uno en primera línea y otro en segunda línea.

ZD6474

El otro inhibidor de tirosin-quinasa en avanzado desarrollo clínico es ZD6474, que tiene actividad tanto frente al receptor 2 del VEGF como al EGFr, que es el objetivo de los inhibidores específicos de tirosin-quinasa gefitinib y erlotinib [Hennequin et al., 2002]. De un modo similar a semaxinib y vatalanib, ZD6474 produce inhibición del crecimiento tumoral en una gran cantidad de xenoinjertos de tumores humanos en modelos animales [Wedge et al., 2002]. Los datos de fase I demostraron

Vatalanib es un inhibidor de tirosin-quinasa con actividad frente a los receptores 1 2 y 3 del VEGF, que tiene actividad preclínica frente a varios tipos de cáncer...

...en enero de 2003 comenzaron dos ensayos de fase III de FOLFOX4 con o sin vatalanib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, uno en primera línea y otro en segunda línea.



Capítulo 6: Potencial de la terapia anti-VEGF

que ZD6474 provoca erupciones (característica de los inhibidores de tirosin-quinasa EGFr) y diarrea, y que la dosis está limitada por la prolongación del QT [Leenders 2003]. Sin embargo, el perfil de toxicidad relativamente escasa, junto con la evidencia de actividad biológica de fase I, habiéndose observado respuestas parciales [Minami et al., 2003], hace de ZD6474 un agente con buenas perspectivas. Esta esperanza sólo podrá evaluarse completamente cuando se conozcan los resultados de los actuales ensayos de fase II en cáncer de pulmón no microcítico y microcítico y en mieloma. Los datos preliminares de un ensayo de fase II de ZD6474 en combinación con docetaxel en CPNCP indican que la combinación es bien tolerada y tiene actividad antitumoral [Heymach et al., 2004].

...los inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor del VEGF parecen provocar efectos secundarios similares a los de la quimioterapia, como diarrea, náuseas y vómitos.

En general, el uso de inhibidores de tirosin-quinasa frente a varios receptores tirosin-quinasa de membrana ha sido un centro de atracción para el desarrollo de fármacos en varios tipos de tumor. Hasta la fecha sólo se ha demostrado que tengan una eficacia significativa Imatinib mesilato y erlotinib [Guilhot 2004; Shepherd et al., 2004]. Se han desarrollado varios inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor de VEGF y se han incluido en ensayos clínicos. Sin embargo, el primero no consiguió demostrar actividad en los ensayos de fase III y su desarrollo ha sido suspendido. De los demás agentes comentados no existen datos en fase II o III o son muy escasos y la evidencia de actividad de la fase I y II no puede considerarse como ventaja clínica significativa. Además, los inhibidores de tirosin-quinasa suelen ser menos específicos que otras propuestas a las que dirigir la acción y actualmente no se conocen las repercusiones derivadas de la inhibición de múltiples receptores. Es interesante destacar que, al contrario que los anticuerpos monoclonales anti-VEGF, los inhibidores de tirosin-quinasa anti-receptor del VEGF parecen provocar efectos secundarios similares a los de la quimioterapia, como diarrea, náuseas y vómitos. Sólo cuando se disponga de datos de fase III se podrá evaluar si este perfil de toxicidad coincidente causará problemas clínicos.

Otros agentes dirigidos al VEGF

Además de estas propuestas principales para inhibir el sistema del VEGF, se han desarrollado otras nuevas que se están examinando clínicamente.

Ribozimas

Angiozyme es una ribozima que escinde selectivamente el ARNm del receptor 1 del VEGF, impidiendo la expresión del receptor 1 del VEGF e inhibiendo de ese modo la angiogénesis. Este agente es la primera ribozima que se incluye en ensayos clínicos. Sin embargo, puesto que no se comprende plenamente el papel del receptor 1 del VEGF y que no está implicado en la mediación de los efectos mitogénicos y quimiotácticos del VEGF y puede ser un receptor señuelo [Park et al., 1994; Waltenberger et

al., 1994], es difícil valorar el potencial de Angiozyme. Los estudios de fase I han demostrado que Angiozyme, administrado solo y con paclitaxel y carboplatino a pacientes con tumores sólidos avanzados es bien tolerado, incluyéndose entre los acontecimientos adversos las reacciones en los puntos de inyección, erupciones cutáneas, neutropenia y trombocitopenia [Basche et al., 2002; Weng et al., 2000].

Estos ensayos revelaron también la existencia de actividad antitumoral, experimentando los pacientes enfermedad estable durante períodos de hasta 12 meses [Weng et al., 2001]. Se diseñaron ensayos de fase II para examinar Angiozyme en cáncer de mama y cáncer colorrectal, pero los decepcionantes resultados condujeron a la suspensión del posterior desarrollo en cáncer de mama. Los datos obtenidos en cáncer colorrectal también fueron decepcionantes. La tasa de respuestas y el tiempo transcurrido hasta la progresión cuando se añadió Angiozyme a IFL en comparación con un ensayo anterior de IFL solo. Sin embargo, el perfil de toxicidad seguía siendo relativamente bueno, siendo los efectos adversos más frecuentes las reacciones en el punto de inyección [Venook et al., 2003].

Neovastat

AE-941 (Neovastat) es una mezcla de cuatro compuestos diferentes obtenidos por ultrafiltración de cartílago de tiburón líquido que impide que el VEGF se una a sus receptores e inhibe también a MMP-2 y MMP-9 [Gingras et al., 2003]. Neovastat se administra por vía oral y se examinó al principio en varias indicaciones no oncológicas, incluidas la psoriasis y la artritis, pero todos los ensayos de indicaciones no oncológicas fueron suspendidos en el año 2000. El programa de ensayo original en oncología también fue extenso, pero posteriormente se fue concretando para centrarse en el CPNCP y en el carcinoma de células renales, con ensayos de fase III en cada indicación. Esto se basó en los resultados de dos ensayos: un análisis retrospectivo de supervivencia que demostró que los pacientes con CPNCP no resecable tenían un aumento significativo de la supervivencia (6,15 vs 4,17 meses, $p=0,017$) con dosis de AE-941 superiores a 2,63 ml/kg/día y un ensayo fase II en carcinoma de células renales que mostró respuestas a la terapia y mejoría de la supervivencia [Batist et al., 2002; Gingras et al., 2003]. Sin embargo, el ensayo de fase III de carcinoma de células renales no cumplió su objetivo primario de supervivencia. El ensayo de fase III en pacientes con CPNCP no resecable está reclutando pacientes para el tratamiento con quimioterapia y radioterapia normales con o sin Neovastat para determinar si Neovastat confiere ventajas de supervivencia [Jagannath et al., 2001]. Se espera tener datos en 2005.

Angiozyme es una ribozima que escinde selectivamente el ARNm del receptor 1 del VEGF, impidiendo la expresión del receptor 1 del VEGF e inhibiendo de ese modo la angiogénesis.



Capítulo 6: Potencial de la terapia anti-VEGF

Queda por ver si los agentes dirigidos a elementos del sistema del VEGF distintos del propio VEGF pueden producir resultados parecidos.

Resumen

Las terapias dirigidas al sistema del VEGF han llegado a los ensayos clínicos de fases avanzadas en varias indicaciones. Se han empleado varios métodos para desarrollar terapias específicas anti-VEGF y receptores del VEGF. Todas ellas han demostrado efectos antitumorales en estudios preclínicos y actualmente varios agentes dan muestras de tener porvenir clínico. Los datos más apasionantes hasta la fecha son los del anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado bevacizumab, que se comercializa en EE.UU. para el cáncer colorrectal y se encuentra en ensayos de fase III en CPNCP y en cáncer de mama. Lo más importante es que un gran ensayo reciente de fase III demostró que bevacizumab mejora la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal, confirmando la actividad y el perfil de tolerabilidad demostrado en una serie de ensayos de fase II [Hurwitz et al., 2004]. Esto ha probado el concepto de que la anti-angiogénesis en general, y la inhibición del VEGF en particular, puede ser una terapia anticancerosa efectiva, sumada a la eficacia de la quimioterapia sin una toxicidad coincidente. Queda por ver si los agentes dirigidos a elementos del sistema del VEGF distintos del propio VEGF pueden producir resultados parecidos.

