

Lars Göran Lundberg, biträdande överläkare, medicinkliniken, Södersjukhuset och institutionen Södersjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm

Richard Lerner, överläkare, med dr,

Jan Palmblad, professor, prefekt, (*Jan.Palmblad@medhs.ki.se*)

båda vid hematologkliniken, Huddinge Universitetssjukhus, och institutionen för medicin, Huddinge Universitetssjukhus, Karolinska institutet, Stockholm

Nya rön stödjer betydelsen av angiogenes vid myelom

■ Under de senaste åren har ett stort intresse riktats mot angiogenesens betydelse för tillväxt av solida tumörer och hematologiska maligniteter.

Detta intresse har sporrats ytterligare i och med att man visat att behandling med talidomid, som har angiogeneshämmande egenskaper, kan ge komplett remission hos patienter med avancerat myelom [1].

Vi vill här försöka att summera den aktuella kunskapen om angiogenes vid maligna hematologiska sjukdomar i allmänhet, och myelom i synnerhet. För bakgrundsinformation hänvisas till färskas översiktsartiklar [2-6].

Angiogenes är en noggrant reglerad process

Ingen mänsklig cell kan överleva utan syre- och näringstillförsel via blodet. Avståndet till närmaste blodkärl får därför ej överstiga 100 µm. Man har visat att en tumör måste öka antalet försörjande blodkärl för att växa sig större än ca 1 mm³. De mekanismer som styr inväxten av nya blodkärl i tumören följer tre principiella linjer [2, 3] (Fakta 1).

Endotelceller skulle även kunna vara en del av den maligna processen, vilket stöds av fyndet av den sjukdomsspecifika fusionsgenen, bcr/abl, i benmärgens endotelceller vid kronisk myeloisk leukemi [8].

Mesenkymala stamceller från benmärg kan både omvandlas till endotelceller och aktivera endotelceller och kärlens stödjeceller, pericyter. Detta visar på komplexiteten i angiogenesprocessen [9, 10].

Hypoxi – en angiogenetisk drivfjäder

Angiogenes är en förutsättning för sår läkning, endometrietillväxt och kollateralbildning vid ischemi. Processen regleras av ett flertal faktorer, av vilka vävnadshypoxi är den starkaste drivkraften.

Innuti en snabbt växande tumör kan en tryckökning, med åtföljande nedsatt genomblödning, utlösa hypoxi. Hypoxin leder till en ökning av de intracellulära nivåerna av transkriptionsfaktorn »hypoxia inducible factor-1α«. Därvid uppregleras produktionen av bl a VEGF (Fakta 2), erytropoetin, NO-

SAMMANFATTAT

Kärlnybildning, angiogenes, har visats vara ett sjukdomskaraktistikum för hematologiska maligniteter, framför allt för myelom.

Med talidomid, som bl a hämmar angiogenes, har man lyckats uppnå remission hos patienter med avancerat myelom, vilket pekar på att sjukdomen kan vara angiogenesberoende. Dock kan andra effekter av talidomid än angiogeneshämningen också vara betydelsefulla.

Angiogenesens betydelse som sjukdomspromotor, liksom behandlingsresultaten med talidomid vid myelom, har ökat intresset för området, vilket kan leda till ny kunskap och terapi.

syntas, glykolytiska enzymer och andra hypoxiinducerade faktorer. Resultatet blir bl a nybildning av blodkärl. Hämmning av »hypoxia inducible factor-1α« skulle därmed kunna vara ett sätt att behandla tumörer [11].

En tumörs brokiga tillväxtmönster, med områden med såväl stark celltillväxt som nekros, skulle kunna ses som ett uttryck för en varierande grad av hypoxi. Det brokiga tillväxtmönstret återspeglar i sin tur varierande bildning av VEGF och olika angiopoetin.

Angiopoetin-1 och -2 verkar som angiogenesstimulerare och initierar ombyggnad av befintliga kärl, en process ofta benämnd remodelering. Remodelering tros kunna bidra till utvecklingen av områden med hög kärltäthet, »hot spots«, men även till att maligna celler lösgörs, kan spridas via cirkulationen och ge upphov till fjärrmetastaser. Även om »hot spots« har påvisats i benmärgen vid myeloproliferativa sjukdomar

II Fakta 1

Tumörkärlsbildning – tre olika sätt

Endotelceller i närliggande kärl aktiveras av substanser från tumören, går in i proliferationsfas och börjar dela sig. De börjar även att producera vävnadsnedbrytande enzymer (MMP, matrixmetalloproteinaser) och att uttrycka adhesionsmolekyler, som t ex $\alpha_v\beta_3$. Endotelcellerna kan därefter både migrera in i omgivande vävnad och adherera till varandra. Slutligen organiseras de till nya blodkärl.

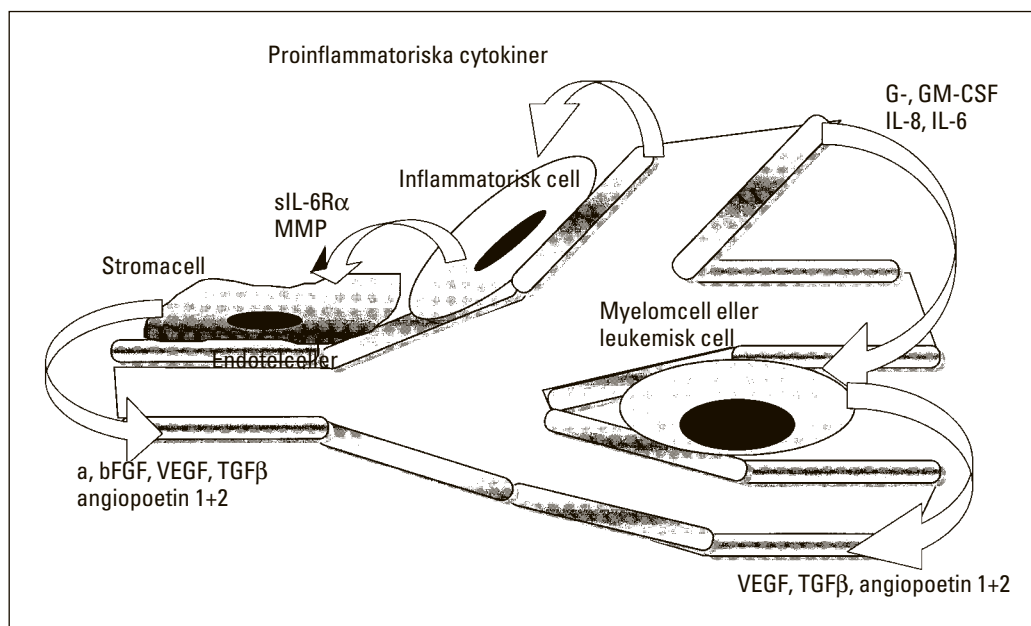
Strängar av tumörceller (eller bindvävsceller) växer in i närliggande blodkärl och delar upp dem i flera lumen. Dessa omformas till nya blodkärl, vilka ofta har olika kalibrer och är starkt förgrenade. Det nya kärlträdet blir oregelbundet, ett fenomen som syns bl a vid angiografier av tumörer [2, 3, 7].

Multipotenta hemangioblaster rekryteras till tumören. Dessa celler, som är stamceller för såväl endotel- som blodceller, expanderar och kan klä insidan av håligheter i tumören, och på så sätt skapa nya kärl [2, 3, 7].

II Fakta 2

Förkortningar

bFGF	Basisk fibroblasttillväxtfaktor
G-, GM-, M-CSF	Granulocyt-, granulocyt-/makrofag-, makrofagkolinistimulerande faktor
HGF	Hepatocytillväxtfaktor
ICAM(-1, -2, -3)	Intercellulär adhesionsmolekyl, finns i minst tre olika former
IL(-1, -6, -8)	Interleukin
TNF	Tumörnekrosfaktor
VEGF	Vaskulär endotelcellstillväxtfaktor, huvudformerna är VEGF-A, -B, -C och -D (VEGF-A har åtminstone fyra isoformer med molekylvikterna 121, 165, 189 och 211 kD, av vilka VEGF ₁₆₅ är den mest studerade)
VEGF-R	VEGF-receptorer, dvs flt-1 (=VEGF-R1), flk-1/KDR (=VEGF-R2) och flt-4 (=VEGF-R3)
$\alpha_v\beta_3$, $\alpha_4\beta_1$	Adhesionsmolekyler tillhörande integrin-familjen



Figur 1. Exempel på intercellulär kommunikation mellan stroma-, endotel-, myelom-/leukemi- och inflammatoriska celler i benmärgen. Pilarna visar ursprung och mål för mediatorerna. Det förekommer fler mediatorer än vad som anges i figuren. Interaktionerna, medierade av auto- och parakrina faktorer, skapar en komplex mikromiljö som resulterar i modulering av adherens, av sekretion av proteaser och syreradikaler samt aktivering eller inaktivering av apoptos och proliferation m m.

[12] är deras betydelse för utvecklingen av maligna blodsjukdomar ännu inte klarlagd.

Komplex interaktion mellan celler ger angiogenes

Ett kännetecken för angiogenes i benmärgen är det aktiva och komplexa samspillet mellan maligna benmärgsceller och celler tillhörande stödjevävnaden. Vid leukemi innehåller benmärgen inte bara leukemiceller, utan även kvarvarande normala hematopoetiska celler och mesenchymala celler som fibroblaster, fett- och endotelceller. Vid solida tumörer ser man däremot ofta större områden med mer ensartad, homogen tumörvävnad. De olika cellerna kommunicerar med hjälp av cytokiner och tillväxtfaktorer, vars uppsättning kan vara specifik för varje malignitet. Figur 1 beskriver schematiskt några av de celler och mediatorer som är aktiva vid angiogenes i benmärgen, t ex vid myelom.

Endotelceller har ofta betraktats som enbart målceller för

tillväxtfaktorer (VEGF, bFGF, angiopoetiner etc), bildade av maligna celler [13], stromaceller eller inflammatoriska celler, men de är även själva kapabla att bilda hematopoetiska tillväxtfaktorer som G-, GM- och M-CSF. Vidare frisätter de stamcellsfaktorn, som i sin tur kan stimulera tillväxten av leukemiska celler och myelomceller [14]. En del av dessa faktorer samt IL-8 [15], kan verka kemotaktiskt på inflammatoriska celler och också påverka stroma-, endotel- och maligna celler.

Stromacellerna, och speciellt de mesenchymala stromacellerna, har en inbyggd potential att kunna differentieras till andra celler som ben-, brosk-, glattmuskel- och endotelceller [9, 16]. De har också en förmåga att bilda IL-6 och VEGF, och därmed stimulera tumör- och endotelcellstillväxten och även modulera myelomcellers adhesionssegenskaper [17]. De mesenchymala stromacellerna verkar kunna stödja tillväxten av hematopoetiska stamceller, t ex genom att reglera adhesion



Figur 2. Kärllarkitekturen i benmärgen från en patient med myelofibros (till vänster) och från frisk benmärg (till höger). 3-D projektionen är uppbyggd av en serie bilder tagna med konfokalmikroskop med ett bildmellanrum på 1 μ m. Endotelcellerna är färgade för CD 34 (QBEND/10) och omgivande vävnad subtraherad i bildanalysystemet. Notera de oregelbundna, rikligt förgrenade och slingriga kärlen i myelofibrosmärgen. Från [12], med vederbörligt tillstånd.

mellan olika cellslag, vilket är en förutsättning för att kunna flytta hematopoesen från den fetala levern till benmärgen. Deras betydelse för angiogenes vid cancer är dock oklar.

Vävnadsleukocyter, t ex mastceller och makrofager, kan spela en roll vid angiogenesen. Det har föreslagits att ett stort antal mastceller i benmärgen skulle kunna vara en aktivitetsindikator vid myelom [18]. Vävnadsleukocyter är en viktig källa för tillväxtmoderande ämnen som VEGF [19] och andra faktorer [20].

II Angiogenesstudier vid myelom

En undersökning av kärltrådet i en tumör görs vanligtvis genom en beräkning av kärltätheten i vävnaden med immunhistokemisk teknik. Färgningar av endotelceller i benmärgspreparat för von Willebrand-faktorn, CD 31, CD 34 eller trombomodulin-1 har vanligen gett likartade resultat. Det finns idag inte någon enskild markör som är helt specifik för nybildade tumörinducerade blodkärl.

Olika kärltäthet vid olika sjukdomar, stadier och aktivitet

I början av 1990-talet fann man en ökad kärltäthet i benmärgen vid vissa myeloproliferativa blodsjukdomar [21-24]. År 1994 visade Vacca och medarbetare [25] att den högsta kärltätheten (upp till fem gånger högre än hos kontroller) fanns hos snabbt tillväxande myelom. Den lägsta fanns vid monoklonal gammapati av oklar signifikans (MGUS), myelom i kliniskt stadium I eller stabil myelomsjukdom. Dessutom förändrades kärltätheten parallellt med sjukdomens aktivitetsgrad. Att angiogenes, uttryckt som kärltäthet, är en viktig variabel för att vid myelom kunna bedöma aktivitet och prognos har bekräftats av andra grupper [18, 26-30].

Numera är det klarlagt att snart sagt alla hematologiska maligniteter har en högre kärltäthet än normal benmärg, detta oberoende av om kärltätheten uttrycks som antal kär/synfält, kärlarea eller på annat sätt [31-40]. Vidare har man sett att högmaligna och aggressiva sjukdomar har fler kär/ synfält än lågmaligna/lågaktiva. Myelofibros och kronisk myeloisk leukemi verkar ha den högsta kärltätheten [12, 39, 40]. Ett antal

negativa prognosfaktorer har associerats med ökad kärlnybildning i benmärgen. För myelom har detta visats för patienter med deletion av 13q [41]. Vid akut myeloisk leukemi har dock inte underklassifikationer, t ex FAB-typ, kromosomaberrationer osv, kunnat korreleras till angiogenesmarkörer, såsom intracellulärt uttryck av VEGF [34, 42].

Några typiska drag hos de tumörassocierade kärlen har också identifierats. Vid akut myeloisk leukemi befanns kärlen vara slingriga och ha avvikande förgreningsmönster, jämfört med normala blodkärl. Vi har visat [12] att kärllstrukturen vid myelofibros och kronisk myeloisk leukemi har ett högggradigt abnormt utseende med kaliberväxlingar, ett ökat antal förgreningar och avvikande greningsmönster (Figur 2), tydande på en i grunden störd kärlbildningsprocess.

Framgångsrik behandling påverkar inte alltid kärltätheten

En något förbryllande iakttagelse är att den ökade kärltätheten i benmärgen vid myelom och akut leukemi verkar bestå även efter framgångsrik behandling. Sättet att behandla (standardiserad kemoterapi med eller utan benmärgstransplantation) synes alltså inte påverka detta fenomen [28, 36]. Resultaten är emellertid inte entydiga. Det finns studier där man vid akut myeloisk leukemi faktiskt sett minskande och även helt normaliserad kärltäthet i benmärgen vid uppnådd komplett remission [35, 42]. Orsakerna till dessa divergerande resultat kan vara flera. En hypotes är att man i en hypercellulär benmärg har ett komprimerat kärltråd vilket efter behandling och därmed minskad cellhalt tillåts expandera.

Vid talidomidbehandling har man inte heller sett någon parallellitet mellan behandlingseffekt och kärltäthet [1, 43]. Talidomid har i såväl in vitro- som in vivo-försök visats hämma bFGF-, TNF α - och VEGF-produktion, och därmed också angiogenes. Det kan dock vara andra mekanismer än den angiostatiska som medierar talidomideffekten vid myelom. Talidomid kan möjligen påverka samspelet mellan auto- och parakrina tillväxtfaktorer, vilka är viktiga för plasmacellernas proliferation i första hand och kärlnybildning och remodelering i andra hand [44, 45]. Färsk data antyder att effekten

II Fakta 3

Angiostatiska läkemedel – olika mekanismer

Blockering av endotelcellernas förmåga att bryta ner matrix: marimastat och neovastat är exempel på sådana farmaka.

Direkt hämning av endotelcellerna, t ex endostatin och talidomid.

Blockering av angiogenesstimulerande ämnen, t ex interferon- α , anti-VEGF-antikroppar och SU5416 (pågående fas II-prövning vid myelom och akut myeloisk leukemi).

Blockering av integriner/andra adhesionsmolekyler eller av signalsubstanser på endotelcellsytan, t ex anti- $\alpha_v\beta_3$ -antikroppar.

framför allt medieras av en talidomidmetabolit, vilken nu studeras närmare [46].

II Angiogenetiska faktorer

När det gäller hematologiska maligniteter, som myelom, har intresset fokuserats mer på de mer än 20 kända angiogenesstimulerande faktorerna än på de drygt 40 kända angiogeneshämmande faktorerna och deras receptorer [2-6]. Balansen mellan angiogenesstimulerare och -hämmare, inklusive regleringen av uttrycket av deras receptorer, är troligen nyckeln till att förstå hur tumörinducerad angiogenes kommer till stånd.

Koncentrationen av mer eller mindre väl definierade tillväxtfaktorer har använts för att förutsäga malignitetsgraden och prognosen för snart sagt alla kända maligna hematologiska sjukdomar. Vanligen har halten av angiogenesstimulerande ämnen, eller mRNA-uttryck för dessa, i benmärg eller kroppsvätskor använts. Ett flertal studier har rapporterat förhöjda mängder/koncentrationer av dessa ämnen; dock finns frågetecken kring analyser av serum, där resultaten kan störas av VEGF-frisättning från aktiverade trombocyter [47].

Man har även undersökt den angiogenesstimulerande kapaciteten i supernatanter från etablerade cellinjer och cellkulturer med in vitro-metoder (t ex endotelväst i Matrigel och kemotaxis hos endotelceller), och in vivo (kärlutväxt i korioallantoismembran eller i kornea). Injektion och utväxt av tumörceller i immundefekta, s k SCID (severe combined immunodeficiency)-möss har även prövats.

VEGF- och bFGF

VEGF finns i många former, med varierande homologi (Fakta 2). VEGF verkar via bindning till specifika ytreceptorer, bl a flt-1 (=VEGF-R1), flk-1/KDR=(VEGF-R2) och flt-4 (=VEGF-R3) [2, 3]. Uttrycket av dessa receptorer är noggrant reglerat och vävnadsspecifikt. Det moduleras sannolikt av andra cytokiner och tillväxtfaktorer.

Myelomceller har visats kunna bilda såväl VEGF₁₆₅ som VEGF₁₂₁, medan deras uttryck av VEGF-receptorer (t ex flt-1 och flk-1/KDR) inte har kunnat visas entydigt [13, 14]. Autokrin stimulering har därför ansetts osannolikt. Icke desto mindre kan dessa två VEGF-isoformer stimulera stroma- och endotelcellers produktion av IL-6 (den kanske viktigaste tillväxtfaktorn för myelom). Vidare stimulerar IL-6 VEGF-produktionen hos myelomceller, vilket visar på det intrikata samspillet som sker i benmärgen [13]. Liknande fynd har gjorts vid kronisk lymfaktisk leukemi, där lymfomcellerna under hypoxiska förhållanden bildade VEGF₁₂₁ och VEGF₁₆₅ [48].

Vid akut myeloisk leukemi (AML) har bildning av VEGF och uttryck av flt-1 (och även VEGF-R2) påvisats i leukemiska blaster [34, 49, 50]. Ett intressant fynd är att blockering av VEGF-R2 med hjälp av antikroppar inducerar apoptos av leukemiska blaster och en ökad överlevnad i en musmodell för AML [50].

Även bFGF-nivåerna verkar vara ökade i myelomceller [27, 51], och nivåerna predicerar det kliniska förloppet. Detta har även visats för en rad andra hematologiska maligniteter [34, 39]. bFGF har ansetts vara den primära målet för talidomid. Alltsedan Judah Folkmans fynd, att talidomid hämmar bildningen av bFGF, har det antagits att den talidomidorsakade tillväxthämningen av armar och ben hos foster som exponerats för drogen beror på hämning av angiogenesen.

Vid myelom tycks höga nivåer av VEGF och bFGF tala för en dålig prognos. Vacca och medarbetare [27] fann att odlade myelomceller från patienter bildade kraftigt angiogenesstimulerande ämnen, som inte närmare kunde definieras. Nivåerna av dessa ämnen kunde direkt korreleras till kärltätheten i benmärgen. Di Raimondo och medarbetare [51] har nyligen visat att halterna av VEGF, bFGF och HGF i benmärgsblod låg tre gånger högre än i perifert blod och att halterna ökade parallellt med myelomets kliniska stadium. Man fann också ett samband mellan faktornivåerna och överlevnaden: ju högre nivåer, desto kortare överlevnad. Liknande resultat har setts vid akut myeloisk leukemi [39, 52], lymfom [39, 53-57, men inte i 58], vid polycytemia vera och kronisk myeloisk leukemi [39, 59]. Det finns skillnader i resultaten mellan de olika studierna, ofta beroende på skiftande analystekniker och heterogena patientmaterial.

Angiopoetin 1 och 2,

Angiopoetin 1 och 2 är två molekyler som, tillsammans med sin gemensamma receptor, tie-2, är nödvändiga för stabilisering av nybildade blodkärl och omformning av etablerade kärl [2, 3]. Föga är dock känt om deras förekomst och effekt vid myelom och andra hematologiska maligniteter. Det har visats att tie-2 uttrycks av humana leukemiska celler från etablerade cellinjer [60].

Angiogeneshämmare

Angiogeneshämmare har endast undantagsvis studerats vid hematologiska maligniteter. Detta kan till del vara orsakat av tekniska svårigheter, då de, t ex endo- och angiostatin, är uppbyggda av delar av kollagen XVIII respektive plasminogen. Andra viktiga hämmande faktorer är interferoner, platelet factor 4, trombospodin-1, transforming growth factor β , 16 kD-prolaktin och hämmare av vävnadsmetalloproteinaser-1, -2 och -3.

En av de få studier som gjorts av angiogeneshämmare har gjorts av Bertolini [57]. Studien visade att endostatinnivåerna (och angiogeninnivåerna) inte skiljer sig åt vid hög- och lågmaligna lymfom. Vid akut lymfatisk leukemi har man påvisat förhöjda urinnivåer av angiostatin [61].

Metalloproteinaser, matrix- och adhesionsmolekyler

Myelomcellers förmåga att adherera till och interagera med proteiner i matrix och med andra celler (genom adhesionsmolekylerna VCAM-1, LFA-1, VLA-4) och att stimulera till bildning av matrixmetalloproteinaser (MMP), som underlättar myelomcellernas utbredning och framväxten av nya blodkärl, är väl dokumenterad. Adhesionsmolekyler, t ex $\alpha_v\beta_3$, är nyckelfaktorer för endotelcellernas förmåga att adherera till varandra. Osteoklastaktiviteten, som stimuleras av myelomceller, ökar när myelomcellerna via adhesionsmolekylerna $\alpha_4\beta_1$ /VCAM-1 interagerar med stromaceller [62]. Stromacellernas närvaro befrämjar utvecklingen av en mikromiljö i

benmärgen där framför allt myelomcellerna trivs och kan expandera.

Vacca och medarbetare [27] beskrev att myelomcellernas angiogenetiska och invasiva kapacitet åtminstone delvis verkade vara beroende av produktionen av bFGF och MMP-2, men ej av MMP-9. Plasmacellernas stimulering av angiogenesen och bildning av MMP vid aktiv myelomsjukdom kan därför antas vara viktig för att myelomet ska kunna expandera. Liknande slutsatser har dragits för behandlingen av lymfom [63].

Vid lymfom har serumnivåerna av lösligt VCAM visat sig kunna predicera tumörbördan [64], och ökade nivåer av adhesionsmolekylerna ICAM-1 och -3 har uppmätts vid lymfatiska maligniteter [65-67].

IL-6

IL-6 är en tillväxtfaktor för myelomceller. Den lösliga IL-6-receptorn, vilken utsöndras av myelomceller, binder sig till sin ligand IL-6. Komplexet har visats ytterligare öka IL-6-produktionen, och även bildningen av MMP-1 och -2, som sker i stromaceller [68], vilket således skulle ge en koppling mellan myelomtillväxt och ökad angiogenes.

Diverse angiogenetiska faktorer

Hepatocyte growth factor (HGF, »scatter factor«) har nyligen påtalats som en viktig prognostisk faktor vid myelom [69] och leukemier [70]. Förutom förmågan att stimulera angiogenesen bidrar HGF, när det bildas av myelomceller, till bildning av osteoklaster och attraherar dem till platser där aktiv benresorption pågår. I samkultur med osteoklaster ökar HGF hastigheten i benresorptionen samt attraherar makrofager [71].

Syndekan är en sulfaterad heparanproteoglykan som i sin membranbundna form underlättar bindningen av bFGF till dess receptor. Borset och medarbetare [72] och Seidel och medarbetare [73] har rapporterat att myelompatienter har höga sydekannivåer i serum och att lösligt sydekan modererar HGF-nivåerna, sannolikt via frisättning av matrixbundet HGF.

II Angiostatisk behandling

Nära tjugo olika angiostatiska substanser genomgår nu kliniska prövningar på människa. De flesta är i fas I eller tidig fas II. Några få testas i fas III-prövningar. Översikter finns att läsa [4, 74, 75] (se även NCI(National Cancer Institute)s databas <http://cancertrials.nci.nih.gov/news/angio>).

Vissa av dessa substanser är framtagna för att binda eller hämma specifika molekyler, som är viktiga för nybildning av blodkärl. Andra hämmar direkt endotelcellernas funktion. Men den exakta mekanismen är inte känd hos alla substanser, trots att många har visats ha angiostatiska egenskaper vid in vitro eller in vivo-tester. I princip rör det sig om fyra verkningsmekanismer (Fakta 3).

De flesta angiogeneshämmande substanser har få biverkningar och orsakar i normalfallet varken benmärgsdepression, gastrointestinala besvär eller håravfall. Talidomid har dock ett icke obetydligt biverkningspanorama med trötthet, neuropati, förstoppning och ibland hudreaktioner. Dessa biverkningar är ofta dosbegränsande och kan tvinga till terapiavbrott.

Angiostatiska substanser är inte i sig själva tumörtoxiska, varför befintliga tumörer kommer att finnas kvar, om än inaktiva och mindre. Att då enbart lita till tumörstorlek som variabel för behandlingseffekt kan ge en felaktig bild av resultatet. Vid talidomidbehandling kommer behandlingssvaret vanligen inom de första veckorna, vilket antyder att det till del kan vara substansspecifikt. Resistensutveckling vid angiosta-

tisk behandling har i hittills genomförda djurexperimentella och även preliminära humanstudier inte varit något påtagligt bekymmer.

Angiostatisk behandling kan i kombination med sedvanlig kemoterapi vara en effektiv framtida strategi. Man får då en behandling som angriper den maligna processen från flera håll.

Talidomid har visats ha effekt på refraktära myelom

Den första studien visade att ca 32 procent av patienterna med cytostatikarefraktärt myelom svarade på behandling med talidomid i stigande doser. Svar på behandlingen sågs vanligen inom 3–8 veckor och sällan efter tre månader [1]. Två av 76 patienter erhöll komplett remission.

Rajkumar och medarbetare [76] rapporterade en 50-procentig reduktion av M-komponenten hos 25 procent av patienterna, som betraktats som refraktära mot sedvanlig behandling, men få patienter visade en 75-procentig reduktion. Liknande resultat har bekräftats av ett dussintal andra studier [1, 77-79 samt ett antal »abstracts« från American Society of Hematology's senaste kongress i december 2000]. Många har kombinerat talidomid med steroider i hög dos, interferon, cyklofosfamid, melfalan eller andra behandlingskombinationer för behandling av återfall i myelomet eller som förberedande behandling inför stamcellstransplantationer eller som underhållsbehandling med eller utan stamcellstransplantation.

Man vet ännu inte hur länge ett svar på talidomid varar; de flesta studier rapporterar förväntad eller påvisad medianöverlevnad på upp till 12–18 månader [1, 80].

Talidomid kan även ha effekt på myelom i tidigt stadium

I en ännu inte publicerad studie av talidomidbehandling vid nydiagnostiserade myelom fann Rajkumar och medarbetare en svarsfrekvens på ca 70 procent. De kombinerade emellertid talidomid med höga doser kortison, vilket i sig är en potent myelombehandling. Preliminära resultat tyder på att talidomid även kan vara effektivt mot myelom i tidigt kliniskt stadium [81, 82], där man tvekar att starta cytostatikabehandling.

Dosen av talidomid har i de flesta behandlingsstudier ökat successivt till en maximal dos av 800 mg/dag. Allt fler uppgifter tyder nu på att doser på 200 mg/dag är lika effektiva, men den optimala dosnivån kan ännu inte anses fastställd [83].

Flera angiostatiska substanser prövas

I nuläget finns ännu inga vare sig preliminära eller definitiva data från humanstudier. I sammanfattningar och i databaser finns uppgifter om angiostatiska substanser i kliniska prövningar vid myelom och akut leukemi. Bland dessa finns, som tidigare nämnts, SU5416. Endostatin, som nu prövas mot ett flertal solida tumörer, kommer förhoppningsvis också snart att testas vid hematologiska maligniteter [jfr 84]. Andra substanser som prövas i djurmodeller av lymfom är vasostatin och IL-12 [86]. MMP-hämmare är också föremål för prövningar [87]. Möjligheten att låga doser av konventionella cytostatika också kan ha en angiostatisk effekt har föreslagits [88], och likaså har även andra icke-konventionella medel som arsenikderivat föreslagits ha en sådan effekt [89].

II Sammanfattning och framtidsutsikter

Bättre kunskap om angiogenesprocessen vid maligna tillstånd kommer att underlätta utformningen av framtida behandlingsstrategier. Det räcker dock sannolikt inte att mäta en eller ett fåtal markörer för att kunna följa och förstå angiogenesen vid olika blodmaligniteter. Markörerna kan variera be-

roende på sjukdomen, dess stadium, behandlingstyp etc. Det är frestande att försöka hitta gemensamma nämnare för olika sjukdomar och därmed enkla behandlingsprinciper. Ett exempel skulle kunna vara att hämma den primära transkriptionsfaktorn för hypoxi i tumörer, hypoxia inducible factor-1 α ; detta kan dock samtidigt påverka den fysiologiska reaktionen på hypoxi [11]. Då flera angiogenetiska faktorer samtidigt är tillväxtfaktorer för hematopoesen [90] kan myelosuppression bli en önskad bieffekt.

Med ökad kunskap kommer vi att kunna svara på frågan om maligna blodsjukdomar som myelom, leukemi och lymfom är beroende av angiogenes för sin utveckling eller om den bara är ett associerat fenomen. Om angiogenesen bara är ett associerat fenomen kan angiostatiska läkemedel i bästa fall bli ett adjuvans av begränsat värde i behandlingen. Om sjukdomarna verkligen är angiogenesberoende kan vi se fram emot ett verkligt paradigmskifte.

Referenser

- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
- Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
- Talks KL, Harris AL. Current status of antiangiogenic factors. *Br J Haematol* 2000;109:477-89.
- Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000;111:43-51.
- Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14608-13.
- Lundberg LG, Lerner R, Sundelin P, Rogers R, Folkman J, Palmblad J. Bone marrow in polycythemia vera, chronic myelocytic leukemia and myelofibrosis has an increased vascularity. *Am J Pathol* 2000;157:15-9.
- Vacca A, Di Loreto M, Ribatti D, Di Stefano R, Gadaleta-Caldarola G, Iodice G, et al. Bone marrow of patients with active multiple myeloma: angiogenesis and plasma cell adhesion molecules LFA-1, VLA-4, LAM-1, and CD44. *Am J Hematol* 1995;50:9-14.
- Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999;93:3064-73.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp PR. Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 1999;13:469-72.
- Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 2000;6:3111-6.
- Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000;26:351-62.
- Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, Mansouri T, Gidel C, Keating M, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:3717-21.
- Palmblad J, Lerner R, Lundberg LG. Vascular density intracellular VEGF and bFGF positivity as prognostic factors in polycythemia vera and chronic myelocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2000;96:257b.
- Seidel C, Borset M, Hjertner O, Cao D, Abildgaard N, Hjorth-Hansen H, et al. High levels of soluble syndecan-1 in myeloma-derived bone marrow: modulation of hepatocyte growth factor activity. *Blood* 2000;96:3139-46.
- Cheresh DA. Death to a blood vessel, death to a tumor. *Nat Med* 1998;4:395-6.
- Feldman AL, Libutti SK. Progress in antiangiogenic gene therapy of cancer. *Cancer* 2000;89:1181-94.
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:89-96.
- Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:564-73.
- Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878-86.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://larkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

New observations lend support to the significance of angiogenesis in myeloma

Lars Göran Lundberg, Richard Lerner, Jan Palmblad

Läkartidningen 2001;98:4985-90

Angiogenesis appears to be a prominent feature of many hematological disorders, in particular multiple myeloma. The remissions achieved when treating patients with advanced myeloma with the angiostatic drug thalidomide suggested that the disease might be angiogenesis-dependent. However, the mechanisms for the beneficial effect of thalidomide are, at this time, rather unclear, and may involve other effects beside angiostasis. Nonetheless, these and other observations have spurred an interest in angiogenesis that might lead to new concepts and treatment modalities. Here, an update concerning angiogenesis and multiple myeloma is presented.

Correspondence: Jan Palmblad, Dept of Medicine, M54, Hud-
dinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm
(jan.palmblad@medhs.ki.se)