

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ: ПРИНЦИПЫ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: противоопухолевая химиотерапия, цитотоксическая терапия, антиангиогенная терапия.

Резюме. Краткий обзор посвящен новому направлению в противоопухолевой химиотерапии — антиангиогенной терапии. Представлена информация об основных принципах антиангиогенной терапии, ее преимуществах по сравнению с традиционной цитотоксической терапией. Обсуждаются проблемы, которые стоят на пути создания эффективных противоопухолевых препаратов с антиангиогенным механизмом действия.

В конце прошлого века наметились существенные изменения в идеологии и стратегии лечения больных онкологического профиля. Несмотря на то, что онкологические заболевания относят к хроническим, основная стратегия была направлена на полное излечение, что однозначно определяло и направленность научных исследований, в рамках которых создавались противоопухолевые препараты преимущественно цитотоксического действия. Основная мишень цитотоксической терапии (ЦТ) — опухолевая клетка (ОК); основная цель — «убить» все опухолевые клетки любой ценой.

В последней декаде прошлого века начала формироваться новая идеология лечения больных онкологического профиля, в рамках которой на первое место выходит увеличение продолжительности жизни в сочетании с улучшением ее качества. С чем связано столь значительное изменение? Опыт применения традиционных методов (хирургическое лечение, лучевая терапия или цитотоксическая химиотерапия) показал ограниченность их возможностей и недостаточную эффективность при лечении местно-распространенных и диссеминированных форм злокачественных новообразований. При этом ЦТ (как лучевая, так и химиотерапия) характеризуется низкой избирательностью противоопухолевого действия и высокой токсичностью в отношении нормальных (как правило, жизненно важных) органов и тканей. Возникающие на фоне ЦТ побочные реакции значительно лимитируют эффективность проводимого лечения, ухудшают качество жизни больных, а порой и представляют прямую угрозу их жизни.

Бурное развитие фундаментальных наук о живой природе, расширившее не только понимание механизмов возникновения и развития злокачественных опухолей, но и арсенал современных методов научных и клинических исследований, сделало возможным разработку принципиально новых стратегий лечения больных онкологического профиля. К таким стратегиям относится, в частности, противоопухолевая антиангиогенная терапия (ПАТ).

Впервые идея о том, что ингибирование опухолевого ангиогенеза может быть эффективным методом противоопухолевой терапии, была выдвинута Фолкманом в 1971 г. [1]. Понадобилось четверть века, чтобы эта идея овладела умами ученых и превратилась в «горячую точку» исследований современной онкологии. Для создания антиангиогенных препаратов, необходимо было изучить биологию опухолевого ангиогенеза и установить, воздействие на какие мишени может ингибировать этот процесс [2, 3].

Опухолевый ангиогенез. Под ангиогенезом (А) понимают формирование новых кровеносных сосудов из предсуществующей васкулярной сети. В отличие от васкуляризации, сопровождающей процесс эбриогенеза, А (или неоваскуляризация) протекает во взрослом организме. Физиологический А является неотъемлемой частью репаративных процессов в нормальных органах и тканях. В этом случае А достаточно жестко контролируется, что обеспечивает полное ингибирование его в течение одной, максимум двух недель с момента инициации. В рамках такого контроля достигается баланс между проангиогенными и антиангиогенными медиаторами А. Нарушение такого баланса может обуславливать или сопровождать развитие различных патофизиологических процессов, среди которых особое место занимает злокачественный рост. При опухолевом процессе наблюдают нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами в сторону доминирования проангиогенных. Такой сдвиг обеспечивает постоянную индукцию процесса неоваскуляризации злокачественных новообразований.

Результатами многочисленных исследований было показано, что прогрессивный рост опухоли существенным образом зависит от ее способности формировать васкулярную сеть. Неконтролируемое деление ОК приводит к возникновению микроскопической сферической опухоли, называемых карциномой *in situ*. По мере роста опухолевой массы клетки внутри опухоли отдаляются от источника питательных субстратов, необходимых им для выживания и деления. Как следствие — опухоль пе-

рестает расти, достигая стационарного объема (как правило, порядка 2–3 мм³), при котором увеличение клеточной массы компенсируется гибелью клеток из-за нехватки основных питательных веществ. Ограничение объема связано с тем, что диффузия обеспечивает питательным субстратом клетки, отдаленные от кровеносного сосуда на расстоянии не более 100 мкм, что составляет приблизительно 3–5 слоев клеток. В таком скрытом (преимущественно не диагностируемом) состоянии карцинома *in situ* может оставаться в течение многих лет. Дальнейший ее рост возможен только после индукции А. Последний является критическим не только для локального роста опухоли, но также способствует инвазии и метастазированию. Так практически для всех солидных опухолей была показана высокая и статистически достоверная корреляция между объемом метастатического поражения и степенью васкуляризации первичной опухоли.

Принципы ПАТ. Зависимость роста и прогрессии злокачественных опухолей от степени васкуляризации стала идейной основой для создания ПАТ [4]. ПАТ принципиально отличается от ЦТ как по клеточным мишеням, так и по целям, которые перед ней стоят. Центральной клеточной мишенью ПАТ является не ОК, а эндотелиальная клетка (ЭК), как основная структурная единица васкулярной сети [5]. Основная цель ПАТ — не «убить» ЭК, а ингибировать ее пролиферацию, и/или миграцию, и/или дифференциацию. Реализация именно этих функций эндотелиоцитов приводит к формированию новых кровеносных сосудов. Еще одной важной отличительной особенностью ПАТ (по сравнению с ЦТ) является существование большого количества других клеточных мишеней [6]. Это связано с тем, что ЭК — нормальная клетка, с присущей ей нормальной функциональной реактивностью. В отличие от ОК, для которой характерна «функциональная глухота» по отношению к регуляторным механизмам организма, ЭК хорошо откликается на сигналы, формирующиеся в процессе взаимодействий между клетками, растворимыми факторами и/или компонентами внеклеточного матрикса. Такое свойство ЭК создает возможность ингибировать ее клеточные функции, влияя на другие клеточные системы (перциты, макрофаги и т. п.).

Большое количество клеточных мишеней ПАТ предполагает участие широкого спектра эндогенных медиаторов А, каждый из которых может представлять молекулярную мишень для терапевтической интервенции. Разнообразие молекулярных мишеней опухолевого А позволило создать в течение 5–7 лет около 100 потенциальных антиангиогенных агентов, более 50 из которых в настоящее время находятся на различных стадиях клинических исследований [7].

Преимущества ПАТ. Какие же преимущества ПАТ обусловили столь стремительные темпы создания новых препаратов, направленных на инги-

бирование процессов неоваскуляризации злокачественных опухолей? Одним из основных преимуществ ПАТ является высокая специфичность действия по сравнению с традиционной ЦТ. Такая специфичность в первую очередь обусловлена тем, что в отличие от нормальных тканей, в которых процессы неоваскуляризации или отсутствуют или ограничены медленно протекающими процессами репарации сосудистой системы, злокачественные новообразования являются постоянными индукторами А, активно протекающего внутри опухоли. С этой точки зрения (и не только) опухоль выглядит в организме как «незаживающая рана» — старая концепция, которая с развитием исследований в области опухолевого А получила новые подтверждения. Вторым важным фактором, усиливающим специфичность противоопухолевого действия ПАТ, является ее низкая токсичность (в первую очередь цитотоксичность) в отношении нормальных тканей и органов. Низкий уровень повреждений клеточного состава нормальных органов и тканей на фоне ПАТ обусловлен как высокой биодоступностью ингибиторов А при их системном введении, так и высокой чувствительностью ЭК к действию ингибиторов (в силу «нормальности» этих клеток). Также следует добавить, что ПАТ направлена преимущественно не на уничтожение ЭК, а на ингибирование их клеточных функций, что может быть достигнуто при значительно более низких (по сравнению с цитотоксическими) концентрациях и, соответственно, дозах антиангиогенных препаратов.

К преимуществам ПАТ следует отнести и низкий риск формирования лекарственной резистентности ЭК. Известно, что в основе лекарственной резистентности к действию повреждающих агентов лежит генетическая неустойчивость клеток-мишеней. Основной мишенью ПАТ является ЭК, с характерной для нормальной клетки высокой устойчивостью генома. В случае же ЦТ мишенями являются ОК с присущей им значительной геномной нестабильностью (частота генных мутаций в ОК более чем на три порядка выше, чем в нормальных клетках) и как следствие — с крайне высоким риском формирования лекарственной резистентности (как индуцированной, так и предрасполагающей).

Важным преимуществом ПАТ является также перспективность этой терапии при лечении опухолей резистентных к действию цитотоксических препаратов [8]. Это преимущество обусловлено тем, что ПАТ «нацелена» не на ОК, а на ЭК. Блокирование системы неоваскуляризации в опухоли и, как следствие, перекрытие потока питательных субстратов внутрь опухолевых масс, необходимых для поддержания жизнеспособности ОК, существенным образом не зависит от степени чувствительности (или нечувствительности) самих ОК к действию традиционных цитотоксических агентов.

Проблемы ПАТ. Несмотря на столь значительные преимущества ПАТ (по сравнению с традиционной

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

противоопухолевой ЦТ) и стремительные темпы создания новых противоопухолевых препаратов с антиангиогенным механизмом действия, в настоящее время только несколько из них разрешены к внедрению в широкую клиническую практику [9]. Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований за последние годы позволил определить основные проблемы, возникающие при разработке ПАТ. Ключевой проблемой является отсутствие экспресс-методов оценки эффективности ПАТ, что затрудняет установление взаимосвязи между ангиогенез-опосредованным противоопухолевым действием и дозой антиангиогенных препаратов [10]. Проблема «доза-эффект» является центральной проблемой любого «не хирургического» лечения. Для цитотоксической химиотерапии эта проблема была полностью решена. Известно, что цитотоксические противоопухолевые препараты вводятся в дозах близких к максимально переносимым (МПД). В мире были разработаны и жестко регламентированы экспериментальные и клинические исследования, позволяющие однозначно определять МПД. Опыт создания антиангиогенных препаратов показал, что они проявляют максимальную эффективность в дозах, существенно меньших, чем МПД [11]. При этом важно подчеркнуть, что ПАТ предполагает длительное метронормное введение ингибиторов А, что также затрудняет оценку эффективности этой терапии [12]. Так как ПАТ не является априори радикальной терапией (не может вызвать гибели тех ОК, которые находятся в непосредственной близости к предсуществующей в организме сосудистой сети), то перед создателями препаратов с антиангиогенным механизмом действия стоит необходимость отработки схем совместного их применения с традиционными цитотоксическими агентами. Это также создает свои проблемы и замедляет темпы исследований, как на экспериментальном, так и на клиническом уровне. К проблемам ПАТ следует отнести также и риск возникновения резистентности ОК к дефициту питательных субстратов, возникающему на фоне эффективного подавления А [13]. Необходимость длительного введения антиангиогенных препаратов, а также отсутствие экспресс методов определения эффективности ПАТ остро ставят вопрос о поиске маркеров или разработке методов определения чувствительности различных опухолей к действию ингибиторов А.

Перспективы ПАТ. Несмотря на значительные трудности, которые возникли при создании ангиогенез-опосредованных противоопухолевых препаратов, именно с антиангиогенной терапией связывают сейчас надежды на повышения эффективности лечения больных онкологического профиля. Вместо иллюзии о возможности полного излечения таких больных, ПАТ создает реальный путь перехода от «плохо прогнозируемого и практически неуправляемого» течения опухолевого процесса к хронической и терапевтически контролируемой опухолевой болезни [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; **285**: 1182–6.
2. Gasparini G, Longo R, Toi M, Ferrara N. Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; **2** (11): 562–77.
3. Benouchan M, Colombo BM. Anti-angiogenic strategies for cancer therapy. *Int J Oncol* 2005; **27** (2): 563–71.
4. Scappaticci F. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3906–27.
5. Dutour A, Rigaud M. Tumor endothelial cells are targets for selective therapies: in vitro and in vivo models to evaluate antiangiogenic strategies. *Anticancer Res* 2005; **25** (6B): 3799–807.
6. Jiménez B, Volpert OV. Mechanistic insights on the inhibition of tumor angiogenesis. *J Mol Med* 2001; **78**: 663–72.
7. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer* 2002; **2**: 727–39.
8. Browder T, Butterfield CE, Kra'ling BM, *et al.* Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research* 2000; **60**: 1878–86.
9. Culy C. Bevacizumab: antiangiogenic cancer therapy. *Drugs Today (Barc)*. 2005; **41** (1): 23–36.
10. Schneider M, Tjwa M, Carmeliet P. A surrogate marker to monitor angiogenesis at last. *Cancer Cell* 2005; **7** (1): 3–4.
11. Shaked Y, Emmenegger U, Man S, *et al.* Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005; **106** (9): 3058–61.
12. Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Metronomic low-dose chemotherapy as antiangiogenic therapeutic strategy for cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; **3** (1): 26–32.
13. Dong D, Ko B, Baumeister P, *et al.* Vascular targeting and antiangiogenesis agents induce drug resistance effector GRP78 within the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2005; **65** (13): 5785–91.
14. Lin MI, Sessa WC. Antiangiogenic therapy: creating a unique «window» of opportunity. *Cancer Cell* 2004; **6** (6): 529–31.

ANTITUMOR ANTIANGIGENIC THERAPY: PRINCIPLES, PROBLEMS, OUTLOOKS

G.I. Solyanik

Summary. *The paper reviews briefly antiangiogenic therapy as a new approach used in antitumor chemotherapy. Information presented deals with the main principles of antiangiogenic therapy and its advantages compared to the traditional cytotoxic therapy. The problems are discussed which hinder the development of efficient antitumor antiangiogenic drugs.*

Key Words: antitumor chemotherapy, cytotoxic therapy, antiangiogenic therapy.

Адрес для переписки:

Соляник Г.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: gis@onconet.kiev.ua