

УДК 618.19-006.6-033.2:611.13/.16.18

I.S. Davidenko, E.B. Pefti, A.N. Fokin

THE ROLE OF ANGIOGENESIS IN TREATMENT METASTATIC BREAST CANCER

Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnodar

ABSTRACT

Angiogenesis plays the important role in progressing breast cancer. Expressing VEGF it is target for treatment. The block angiogenesis it is the new part of therapy metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, angiogenesis, "target therapy".

И.С. Давиденко, Е.Б. Пефти, А.Н. Фокин

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Ангиогенез играет огромную роль в прогрессировании солидных опухолей, в том числе рака молочной железы. Главным стимулятором ангиогенеза является VEGF, который служит мишенью для таргетной терапии. Блокада стимуляторов ангиогенеза с помощью бевацизумаба (авастина) – новый этап в терапии метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: ангиогенез, рак молочной железы, антиангиогенная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость применения различных видов лекарственной терапии при лечении больных раком молочной железы обусловлена особенностями опухолевого роста. Уже на раннем этапе развития опухоли наблюдается отделение злокачественных клеток от первичного очага и метастазирование. Высокая степень жизнеспособности опухолевых клеток при попадании их в другие органы и ткани является одной из причин невысокой эффективности современной лекарственной терапии и обосновывает целесообразность дальнейшего изучения биологии опухоли и индивидуализации лекарственного лечения. За последние несколько лет в терапии онкологических больных произошли значительные изменения в связи с активным изучением различных молекулярно-биологических факторов, обнаруживаемых при развитии и прогрессировании опухоли, а также использования нацеленных (таргетных) биологических видов терапии. Известны прогностические факторы рака молочной железы, которые способ-

ствуют опухолевой дифференцировке (HER-2/neu, p53 и др.), апоптозу (Bcl-2, Bax, CD95L и др.), ответственны за ангиогенез (стимуляторы ангиогенеза, в т.ч. VEGF, bFGF), показатели пролиферативной активности (Ki-67) и др. Активно изучаются и факторы лекарственной резистентности к химиотерапии (Pgp170 (MDR-1), тимидилат синтетаза (ТС), тимидин фосфорилаза (ТФ) и др.). Исследование этих факторов позволит индивидуализировать лечение, прогнозировать течение болезни, а также увеличить непосредственные и отдаленные результаты терапии рака молочной железы. В настоящее время проводятся исследования целого ряда новых разнообразных мишеней и большого количества препаратов широкого спектра действия с учетом биологических факторов при выборе того или иного типа терапии для системного лечения рака молочной железы. Так уже сегодня, с открытием рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (HER-2), избыточная экспрессия которого наблюдается вследствие амплификации гена *erbB-2* в

15–25 % случаев рака молочной железы, применение трастузумаба (герцептина) – гуманизованного моноклонального антитела, избирательно действующего на внеклеточный домен рецептора (HER-2) [18; 21] в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией дает значительные результаты [6; 30]. В настоящее время проводится целый ряд исследований применения при раке молочной железы бевацизумаба (авастина) – гуманизованного моноклонального антитела с направленным действием на VEGF.

РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из основных процессов, играющих огромную роль в прогрессировании солидных опухолей, в том числе рака молочной железы, является ангиогенез [4]. Без кровоснабжения опухоль вырастает не более, чем на 1–2 мм в диаметре. Процесс пролиферации и апоптоза в это время находится в равновесии. Вероятнее всего, ангиогенез запускается на самых ранних стадиях развития опухоли при наличии небольшого числа (100–300) раковых клеток [17; 12]. Для того, чтобы образовались новые кровеносные сосуды, опухоль посылает сигналы, инициирующие их образование вокруг и внутри неё. Образование кровеносных сосудов – сложный процесс, в котором участвуют различные типы клеток. Регуляция этого процесса осуществляется большим количеством факторов (стимуляторов и ингибиторов), действие которых должно быть сбалансировано [24]. Переход на этап ангиогенного роста опухоли называется «ангиогенным переключением». Экспериментально на опухолях разных типов доказано, что ангиогенное переключение наблюдается на различных этапах прогрессирования процесса. [3; 4]. Новые сосуды продолжают образовываться непрерывно во время роста опухоли. Механизм ангиогенеза достаточно хорошо изучен и представляет собой сложный процесс, состоящий из четырех основных этапов:

- 1) лизис базальной мембраны, окружающей сосуд, под воздействием протеаз, секретируемых клетками эндотелия;
- 2) миграция циркулирующих клеток эндотелия к месту образования сосуда и образованием сосудистого выроста «почки»;
- 3) пролиферация и дифференцировка клеток эндотелия, ведущая к удлинению сосудистого выроста и образованию просвета в новом сосуде;
- 4) секреция специальных ростовых факторов клетками эндотелия, которые привлекают поддерживающие клетки-перититы и гладкомышечные клетки и образование базальной мембраны [9].

Вновь образованные опухолевые сосуды аномальны, неправильной формы, обладают неравномерным диаметром, усиленной извитостью, повышенной проницаемостью, не всегда соединяются друг с другом [5]. Основным, наиболее изученным стимулятором ангиогенеза является ростовой фак-

тор сосудистого эндотелия (VEGF), который играет главную роль в васкуло- и ангиогенезе как в нормальных, так и в патологических условиях. В физиологических условиях VEGF контролирует степень васкуляризации тканей, а также участвует в ангиогенном ремоделировании незрелых сосудов, появляющихся в ходе васкулогенеза [15; 28]. VEGF – это представитель семейства лигандов, которые входят в семейство PDGF – тромбоцитарных факторов роста [7]. Он представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 34–46 кДа, который образуется клетками различных типов в ответ на разнообразные стимулы. VEGF воздействует на клетки эндотелия сосудов путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами, что ведет к активации последовательности сигнальных путей и запуску различных эффектов, стимулирующих пролиферацию, миграцию и выживание незрелых эндотелиальных клеток посредством ингибирования апоптоза, повышению сосудистой проницаемости. Помимо этих эффектов, VEGF оказывает влияние на клетки других типов костномозгового происхождения, вызывая стимуляцию хемотаксиса моноцитов, подавление созревания дендритных клеток, увеличение продукции В-клеток и образование незрелых клеток миелоидного ряда [7]. VEGF также оказывает эффект на эндотелиальные клетки лимфатических сосудов и эффекторные клетки иммунной системы, осуществляет свои биологические реакции, вероятно, через связывание с рецептором-2 VEGF, который экспрессируется на клетках эндотелия сосудов [26]. Рецептор-2 VEGF – представитель семейства тирозинкиназных рецепторов [26]. При связывании ростового фактора с его рецептором тирозинкиназа активируется, инициируя трансдукцию сигнала, VEGF-активированный рецептор инициирует сигнальные реакции, которые ведут к проявлению вышеописанных эффектов VEGF [1]. Многочисленные исследования показали, что в тканях опухоли молочной железы усиливается экспрессия VEGF и повышается концентрация VEGF в циркулирующей крови [2]. Описана достоверная ассоциация между уровнями VEGF в плазме и стадией заболевания или наличием метастазирования [14]. Максимальная экспрессия VEGF наиболее высока вокруг участков некроза опухоли, которые находятся в участках гипоксии [27]. В исследовании Brown было показано, что высокая экспрессия mPHK VEGF и белка наблюдалась при инвазивной карциноме из эпителия протоков, метастатической карциноме из эпителия протоков *in situ*; при этом при лобулярной карциноме экспрессия была относительно низкой [2]. В другом исследовании опухоли у пациентов с первичным раком молочной железы во всех случаях имела место экспрессия 6 различных ангиогенных факторов роста, при этом преобладал VEGF, а уровень экспрессии и других ангиогенных факто-

ров(тимидинфосфорилазы и трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1) был также достаточно высок [22]. В результате был сделан вывод, что, вероятно, именно VEGF является важным фактором для роста опухоли и метастазирования.

Что служит стимулирующим фактором для ангиогенеза? Как известно, экспрессия гена VEGF контролируется несколькими факторами: гипоксия, pH, ростовые факторы, гормоны и онкогены. Наиболее изучена гипоксия, которая образуется в очагах некроза опухоли. Это пусковой фактор, инициирующий сложный каскад молекулярных реакций, в результате чего экспрессируется ген VEGF. В условиях гипоксии факторы транскрипции HIF-1 α и HIF-2 α стабилизируются и транспортируются в ядро, где взаимодействуют с HIF-2 β . Затем этот комплекс связывается со специфической последовательностью нуклеотидов в гене VEGF, которая называется «элемент ответа на гипоксию» (HRE), после чего происходит стимуляция транскрипции гена VEGF [13]. В результате стимулируется рост сосудов, что обеспечивает поступление к опухолевым клеткам питательных веществ, а также формируется путь для транспорта опухолевых клеток в различные участки организма, где образуются метастазы [19].

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В различных исследованиях удалось доказать существование корреляции между плотностью микрососудов в опухоли и клиническим исходом [23]. При раке молочной железы, как и при других опухолевых заболеваниях, избыточная экспрессия VEGF является фактором неблагоприятного прогноза. Было доказано, что повышенная плотность микрососудов сопровождается худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости пациенток с раком молочной железы [20]. В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью [25]. Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли в точках наибольшей концентрации сосудов также может служить важным и независимым прогностическим индикатором при раке молочной железы как с поражением лимфатических узлов, так и без него [10; 11; 16; 29; 31]. Ретроспективное исследование пациентов с первичным раком молочной железы, проведенное M. Toi et al., выявило непосредственную взаимосвязь между увеличением плотности капилляров в опухоли и экспрессией VEGF [29]. В исследовании J.A. Foekens была произведена оценка уровня VEGF в опухоли у пациентов с раком молочной железы. Обнаружилось, что при высоком уровне VEGF у таких пациентов возникает резистентность к химиотерапии с применением FAC (фторурацил/

доксорубин/ циклофосфамид) или CMF (циклофосфамид/ митоксантрон/ фторурацил), а также гормональной терапии тамоксифеном [8]. Результаты этих исследований подтвердили необходимость воздействия на ангиогенез как составляющую противоопухолевого лечения.

Настоящим прорывом в противоопухолевой терапии явилась разработка антител к VEGF, которые ингибируют систему VEGF, и рецепторов VEGF. Бевацизумаб (авастин) – первое гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее VEGF. Кроме основного эффекта блокирования образования новых сосудов, анти-VEGF-терапия вызывает апоптоз клеток эндотелия, уменьшает диаметр, плотность и проницаемость существующих кровеносных сосудов, что влечет за собой гибель опухолевых клеток, а также делает опухоль более доступной для химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. Кроме того, анти-VEGF-терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, а также оказать целенаправленное влияние на эффекты иммунной системы, так как VEGF усиливает адгезию естественных киллеров к микрососудам опухоли и подавляет созревание дендритных клеток, помогая опухоли избежать иммунного надзора.

В настоящее время изучаются различные варианты применения бевацизумаба в комбинации с паклитакселом, кселодой в качестве терапии 1-й линии при метастатическом раке молочной железы, а также комбинаций с другими таргетными препаратами (трастузумабом и эрлотинибом и др). Для того, чтобы терапия бевацизумабом была эффективна, необходимо выработать методы скрининга, позволяющие проводить отбор пациентов с наиболее вероятным ответом на конкретный препарат или комбинацию препаратов, которые получили бы максимальную пользу от анти-VEGF-терапии.

ВЫВОДЫ

Ангиогенез играет важную роль в прогрессировании рака молочной железы. Повышенная экспрессия VEGF при раке молочной железы ассоциируется с плохим прогнозом показателей безрецидивной и общей выживаемости. Центральная роль, которую VEGF играет в ангиогенезе опухоли, делает этот фактор роста одной из важных мишеней противоопухолевой терапии. Учитывая существование других проангиогенных факторов в прогрессировании рака молочной железы, а также неоднородность экспрессии VEGF при раке молочной железы, указывают на целесообразность отбора пациентов для анти-VEGF-терапии. Противоопухолевые эффекты терапии моноклональными антителами к вазоэндотелиальному фактору роста способствуют подавлению образования новых кровеносных сосудов, этот вид терапии обладает способностью прямого разрушающего действия на опухолевые клетки и усиливает лечебные эффекты химио- и лучевой терапии. Таким образом, использование антиангиогенной терапии позволит улучшить результаты терапии метастатического рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates D.O., Harper S.J. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors // *Vascul Pharmacol.* – 2003. – 39. – P. 225-37.
2. Brown L.F., Berse, Jackman R.W. et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer // *Hum Pathol* – 1995 – 26. – P. 86-91.
3. Brown L.F., Guidi A.J., Schnitt S.J. et al. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast // *Clin Cancer Res.* – 1999. – 5. – P. 1041-56.
4. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer.* – 2003. – 3. – P. 401-10.
5. Chang Y.S., di Tomaso, McDonald D.M. et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – 97. – P. 14608-13.
6. Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease // *J Clin Oncol.* – 1999. – 17. – P. 2639-48.
7. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat Med.* – 2003. – 9. – P. 669-76.
8. Foekens J.A., Peters H.A., Grebenchtchikov N. et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer // *Cancer Res.* – 2001. – 61. – P. 5407-14.
9. Gerwins P., Skoldenberg E., Claesson- Welsh L. Function of fibroblast growth factor vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2000. – 34. – P. 185-94.
10. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // *The Oncologist.* – 2000. – 5(suppl 1). – P. 37-44.
11. Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us // *J Natl Cancer Inst.* – 2002. – 94. – P. 883-93.
12. Harmey J.H., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy // *Bioessays.* – 2002. – 24. – P. 280-3.
13. Ikeda E., Achen M.G., Breier G., Risau W. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells // *J Biol Chem.* – 1995. – 270. – P. 19761-6.
14. Karayiannakis A.J., Bolanaki H., Syrigos K.N. et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis // *Cancer Lett.* – 2003. – 194. – P. 119-24.
15. Lewis N.L., Meropol N.J. Development of new agents for the treatment of advanced colorectal cancer // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2003. – 3. – P. 154-64.
16. Linderholm B., Lindh B., Beckman L. et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) and associations to first metastasis site in 1307 patients with primary breast cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 2001. – 20. – 4a..
17. Li C.Y., Shan S., Huang Q. et al. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – 92. – P. 143-7.
18. Menard S., Fortis S., Castiglioni F. et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer // *Oncology.* – 2001. – 61(suppl 2). – P. 67-72.
19. Neufeld G., Kessler O., Vasdasz Z., Gluzman-Poltorak Z. The contribution of proangiogenic factors to the progression of malignant disease. Role of vascular endothelial growth factor and its receptors // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2001. – 204. – P. 1-48.
20. Obermair A., Kurz C., Czerwenka K. et al. Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival // *Int J Cancer.* – 1995. – 62. – P. 126-31.
21. Pegram M.D., Reese D.M. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor // *Semin Oncol.* – 2002. – 29(suppl III). – P. 29-37.
22. Relf M., LeJeune S., Scott P.A. et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis // *Cancer Res.* – 1997. – 57. – P. 963-9.
23. Sledge G., Miller K. Angiogenesis and antiangiogenic therapy // *Curr Probl Cancer.* – 2002. – 26. – P. 1-60.
24. Sledge G., Miller K., Novotni W. et al. Phase II trial of single-agent rhuMAb VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer // *Proc Fv Soc Clin Oncol.* – 2000. – 19(abstract 5C).
25. Sledge G.W. Jr. Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects // *Semin Oncol.* – 2002. – 29(suppl III). – P. 104-10.

26. Shibuya M., Yamaguchi S., Yamane A. et al. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase (flt) closely related to the fms family // *Oncogene*. – 1990. – 5. – P. 519-24.
27. Suzuki K., Hayashi N., Miyamoto Y. et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma // *Cancer Res*. – 1996. – 56. – P. 3004-9.
28. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis // *Cell Struct Funct*. – 2001. – 26. – P. 25-35.
29. Toi M., Inada K., Suzuki H. et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression // *Breast Cancer Res Treat*. – 1995. – 36. – P. 193-204.
30. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2002. – 20. – P. 719-26.
31. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma // *N Eng J Med*. – 1991. – 324. – P. 1-8.

Поступила 09.11.2007.