

Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.В.Степанова

В последние десятилетия было убедительно показано, что рост опухолей в значительной степени зависит от неоангиогенеза (формирования новых микрососудов из уже существующих капилляров). Одновременно стали понятны многие механизмы контроля неоангиогенеза, появились возможности его активирования или ингибирования.

В последние десятилетия было убедительно показано, что рост опухолей в значительной степени зависит от неоангиогенеза (формирования новых микрососудов из уже существующих капилляров) [7, 11]. Одновременно стали понятны многие механизмы контроля неоангиогенеза, появились возможности его активирования или ингибирования.

Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложнейшим балансом между ангиогенными стимулами и ингибиторами ангиогенеза [11]. В опухолях находят повышенный уровень стимуляторов ангиогенеза (VEGF, bFGF, тимидин фосфорилаза, ангиогенин и др.), тогда как уровень эндогенных ингибиторов (тромбоспондин 1, ангиостатин, эндостатин и др.) снижен. Введение ингибиторов ангиогенеза (природных или синтетических) в экспериментах *in vivo* приводило к остановке роста опухолей и их регрессии.

Все эти достижения позволили предложить новую стратегию лечения злокачественных новообразований на основе антиангиогенной терапии [4, 7, 14].

Одной из особенностей антиангиогенной терапии является ее *цитостатический эффект*. В большинстве исследований показано, что использование такой терапии приводит к задержке роста опухоли, а не к ее регрессии.

На сегодняшний день известно более 500 соединений, имеющих антиангиогенную активность, причем более 40 антиангиогенных препаратов уже проходят различные фазы клинических испытаний (табл. 1). Все они относятся к двум основным классам ангиогенных ингибиторов, представленных на рисунке.

Прямые ингибиторы ангиогенеза

Прямые ингибиторы ангиогенеза действуют непосредственно на эндотелиальные клетки, блокируя пролиферацию, миграцию и индуцируя апоптоз в активированных эндотелиальных клетках. Показано, что к прямым ингибиторам ангиогенеза не возникает лекарственной резистентности.

Авастин (Avastin, Bevacizumab)

Авастин – химерное человеческое рекомбинантное антитело против рецепторов эндотелиального фактора роста (VEGF). Распознает все изоформы VEGF, но не связывается с другими ангиогенными факторами, такими как факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и др. [3]. В настоящее время проводятся клинические испытания по II–III фазам.

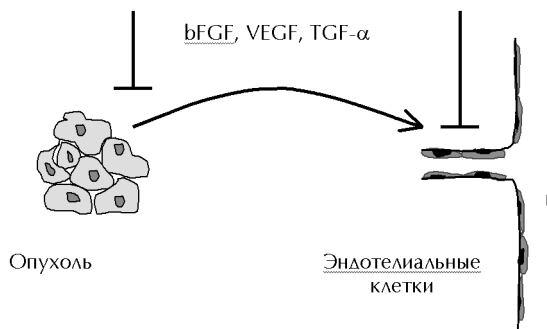
Самостоятельная активность Авастина при резистентном раке молочной железы составляет 11–20%. При II фазе испытаний у 110 больных метастатическим раком почки показано, что использование препарата в высоких дозах (10 мг/кг каждые 2 нед) в 2,5 раза удлиняет время

Таблица 1

Антиангиогенные ингибиторы в клинических испытаниях [по 4]

Препарат	Спонсор	Клинические испытания	Механизм
Препараты, блокирующие разрушение матрикса			
COL-3	Collagenex	I/II фаза при опухолях мозга, саркоме Капоши	Ингибитор матриксных металлопротеиназ
Neovastat	Aeterna	II фаза при множественной миеломе. III фаза при раке почки, НМРЛ	Ингибитор матриксных металлопротеиназ
BMS-275291	Bristol-Myers Squibb	I/II фаза при саркоме Капоши. II/III фаза при метастатическом немелкоклеточном раке легкого	Ингибитор матриксных металлопротеиназ
Препараты, блокирующие пролиферацию и/или жизнеспособность эндотелиальных клеток			
SU6668	SUGEN	I фаза при солидных опухолях	Блокирует рецепторы VEGF, FGF и PDGF
Интерферон-α	Коммерчески доступные	II/III фазы при различных типах опухолей	Ингибирует синтез bFGF и VEGF
Avastin	NCI Genentech	II фаза при метастатическом раке почки, предстательной железы, молочной железы, неходжкинской лимфоме, НМРЛ. II фаза в комбинации с химиотерапией при нелеченном прогрессирующим раке толстой кишки. II/III фаза при прогрессирующем НМРЛ. III фаза при метастатическом РМЖ. III фаза в комбинации с химиотерапией при метастатическом РМЖ	Моноклональные антитела к VEGF
Angiozyme	Ribozyme Pharmaceuticals	II фаза при солидных опухолях	Нарушение активации рецепторов к VEGF
Endostatin	EntreMed	I/II фаза при метастатической меланоме. II фаза при нейроэндокринных опухолях	Эндогенный ингибитор ангиогенеза
Squalamine	Genera Pharmaceuticals	I фаза при прогрессирующих опухолях. II при НМРЛ, РМЖ, раке яичников	Ингибитор NHE3
2ME2	EntreMed	I фаза при солидных опухолях	Ингибитор эндотелиальных клеток
Medi-522 (Vitaxin II)	MedImmune	I/II фаза при резистентном раке толстой кишки	Антитела, блокирующие интегрин
EMD121974	Merck & Company	I фаза при СПИД-ассоциированной саркоме Капоши. I/II фаза при прогрессирующей анапластической глиоме	«Малая молекула», блокирующая интегрин
Препараты с неспецифическим или неопределенным механизмом действия			
CAI	NCI	I фаза в комбинации с химиотерапией при солидных опухолях. II фаза при раке яичников, метастатическом раке почки	Ингибитор кальциевых каналов
Целекоксиб	Pharmacia Corporation	I фаза при раке предстательной железы. I/II фаза при цервикальном раке. II фаза при метастатическом РМЖ	Ингибитор циклооксигеназы 2
Интерлейкин--12	Genetics	I/II фаза при саркоме Капоши	Снижение синтеза интерферона-γ и IP-10
IM862	Cytran	II фаза при нелеченном метастатическом колоректальном раке, раке яичников	Не известен
Талидомид	Celgene	I фаза при злокачественной глиоме. I/II фаза при прогрессирующей меланоме. II фаза при раке яичников, метастатическим раке предстательной железы, печени, метастатической меланоме. II фазы в комбинации с химиотерапией при солидных опухолях, резистентном раке яичников. III фаза при НМРЛ, неметастатическом раке предстательной железы, резистентной множественной миеломе, раке почки	Снижение синтеза bFGF, ИЛ-6 и ИЛ-8 и др.

	Непрямые	Прямые
Ингибиторы	Иресса, Тарцева, SU6668, Герцептин, интерферон-α и др.	Ангиостатин, Авастин, эндостатин, Витаксин и др.
Механизм действия	Блокируют синтез ангиогенных белков опухолевыми клетками (bFGF, VEGF, TGF-α и др.)	Ингибируют стимуляцию эндотелиальных клеток в ответ на различные ангиогенные белки (bFGF, VEGF, IL-8, PDGF и др.)



Классификация ингибиторов ангиогенеза.

до прогрессирования болезни по сравнению с плацебо [18].

К сожалению, результаты других исследований не столь оптимистичны. Например, в сентябре 2002 г. опубликованы данные об эффективности Авастина в комбинации с капецитабином в III фазе клинических испытаний [9]. В исследование были включены 462 женщины, страдающие метастатическим раком молочной железы, резистентным к антрациклинам и таксанам, которые рандомизированно получали капецитабин+Авастин. Хотя общая эффективность терапии была выше у больных, получавших капецитабин и Авастин, не наблюдалось значительных различий во времени до прогрессирования и 1-летней общей выживаемости. На сегодняшний день в Европе продолжается исследование комбинации оксалиплатин+Авастин как первой линии химиотерапии при метастатическом раке молочной железы.

Перспективным представляется использование комбинации Авастина и химиотерапии при колоректальном раке.

В рандомизированном исследовании II фазы больные метастатическим раком толстой кишки получали стандартную терапию 5-фторурацил+лейковорин или химиотерапию в комбинации с Авастином в высокой (10 мг/кг каждые 2 нед) или низкой (5 мг/кг каждые 2 нед) дозе. Эффективность химиотерапии составила 20% (среднее время до прогрессирования 5,2 месяца), эффективность химиотерапии+низкие или высокие дозы Авастина – 42% и 25% (среднее время до прогрессирования – 9,2 и 7,2 месяца соответственно) [7].

Установлено, что Авастин обладает значимой клинической активностью и при ряде других опухолей. Так, больные раком легкого рандомизиро-

ванно получали карбоплатин+паклитаксел+Авастин (7,5 или 15 мг/кг каждые 3 нед). Выживаемость больных и эффект терапии были выше у больных, получавших высокие дозы Авастина. При этом эффект был наиболее выраженным при неплоскоклеточных гистологических формах.

Продолжают изучаться различные комбинации препарата с химиотерапией при раке легкого, молочной железы, хроническом миелолейкозе, немелкоклеточном раке легкого (исключая плоскоклеточный вариант) и раке почки [3]. Важно отметить, что гиперэкспрессия рецепторов эндотелиального фактора роста часто обнаруживается в различных опухолях, что косвенно свидетельствует о потенциальной эффективности прямых ингибиторов ангиогенеза при этих опухолях.

Витаксин (Vitaxin)

Представляет собой моноклональное антитело к αvβ3 интегрина, экспрессирующемуся на мембранах активированных эндотелиальных клеток [10]. В настоящее время проводятся I–II фаза клинического изучения Витаксина при разных типах опухолей. Отдельные успешные примеры применения препарата имеются при лейомиосаркоме.

Другие ингибиторы ангиогенеза прямого действия проходят начальные стадии клинического изучения, поэтому говорить об их перспективах еще рано.

Непрямые ингибиторы ангиогенеза

Непрямые ингибиторы блокируют синтез ангиогенных стимуляторов опухолевыми клетками. Так, они могут предотвращать активность онкогенов, стимулирующих ангиогенез, или блокировать рецепторы на эндотелиальных клетках.

Для многих онкогенов доказана возможность активирования синтеза стимуляторов ангиогенеза (особенно VEGF) и блокирования ингибиторов ангиогенеза (тромбоспондин 1).

Большинство успешных не прямых ингибиторов участвует в модуляции нескольких механизмов контроля за ангиогенной активностью опухоли. Так, антиангиогенная активность показана для Герцептина (моноклональные антитела против HER-2/neu) [12]. Он ингибирует синтез TGF- β , ангиопоэтина-1, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и, возможно, VEGF. Кроме того, он индуцирует синтез тромбоспондина (ингибитор ангиогенеза). Ингибитор рецептора эпидермального фактора роста – Иресса – блокирует продукцию VEGF, bFGF, TGF- α и интерлейкина-8 опухолевыми клетками [5].

Семаксаниб (SU5416)

Другим анти-VEGF препаратом в клинических испытаниях является Семаксаниб – синтетическая «малая молекула» – ингибитор рецептора VEGF 2 типа (Flk-1/KDR).

Препарат уже получили более 600 человек в различных фазах клинических испытаний. Эффективность режима Семаксаниб+5-фторурацил+лейковорин составила 35,8% (медиана времени до прогрессирования – 9 мес, медиана выживаемости 22,6 месяца). Однако, хотя эффективность препарата в сочетании с химиотерапией выше, чем использование только 5-фторурацила+лейковорина (28,6%, медиана времени до прогрессирования – 5,1 месяца, медиана выживаемости 16,2 месяца), но ниже при использовании современных режимов химиотерапии, в частности иринотекана+5-фторурацила+лейковарина (60,7%, медиана времени до прогрессирования – 9,3 месяца, медиана выживаемости 26,4 месяца) [15].

По результатам III фазы клинических исследований Семаксаниб не показал своей эффективности у больных метастатическим колоректальным раком по сравнению с традиционной химиотерапией.

Большие надежды возлагают на препараты нового поколения SU6668 и SU11248 (SUGEN), которые блокируют несколько типов рецепторов (рецепторы VEGF, bFGF, c-kit, PDGF и др). Идут I и II фазы клинических испытаний этих препаратов.

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ

Матриксные металлопротеиназы (ММ) – семейство ферментов (не менее 15), участвующих в деградации базальной мембраны, стимуляции ангиогенеза, инвазии и метастазирования. Предклинические исследования показали, что некоторые ингибиторы ММ (сами или в комбинации с

химиопрепаратами) могут ингибировать рост опухолей *in vivo*.

Клиническое изучение ММ столкнулось с множеством неожиданных трудностей [6]. Уже ранние исследования I фазы показали, что длительное введение ингибиторов ММ сопряжено с появлением мышечных болей и воспалительных процессов, что не наблюдалось в предклинических моделях. Осложнения носили обратимый характер, однако ограничивали возможность использования доз, показавших эффективность в предклинических исследованиях. Поэтому в дальнейших исследованиях стали использовать меньшие дозы. Нерешенными остались вопросы, какие из типов ММ связаны с появлением мышечных болей.

Кроме того, ингибиторы ММ являются цитостатическими препаратами, и биологическая активность препаратов во II фазе клинических испытаний определялась не по уменьшению объема опухоли, а по уменьшению скорости роста опухолевых маркеров в сыворотке больных (в частности для маримастата). Большинство препаратов после I фазы сразу исследовались в II/III фазах без проведения исследований на небольших группах больных. Это может быть одной из причин разочаровывающих результатов исследований по III фазе (табл. 2). В большинстве из них введение ингибиторов ММ не оказывало терапевтического влияния, а в некоторых исследованиях даже ухудшало результаты химиотерапии, что объясняется преимущественным включением больных с поздними стадиями заболевания.

В настоящее время проводятся клинические испытания пяти ингибиторов ММ: маримастат – при ранних стадиях рака поджелудочной железы, BMS-275291 – при прогрессирующем немелкоклеточном раке легкого, приномастат – при ранних стадиях солидных опухолей, метастат (тетрациклиновый ингибитор ММ) – при саркоме Капоши, неовастат (экстракт из хряща акулы) – при нерезектабельном раке почки.

Разрабатываются ингибиторы ММ следующего поколения, обладающие высокой избирательностью к ММ одного типа. Кроме того, идет активное изучение биологического и прогностического значения ММ для определенных типов опухолей.

Талидомид

Низкомолекулярное соединение, которое приобрело печальную известность как тератогенный препарат около 40 лет назад, когда назначался беременным женщинам как седативное средство. Первичным дефектом плода при этом были аномально укороченные конечности. В последнее время талидомид активно изучается как антиангиогенный препарат. Точный механизм его дей-

Таблица 2

Результаты III фазы клинических испытаний ингибиторов матриксных металлопротеиназ

Ингибитор ММ	Опухоль	Лечение	Результаты
Маримастат (BB-2516)	II, III, IV стадия рака поджелудочной железы	5, 10, 25 мг или гемцитабин	Нет различий в общей выживаемости, доза 25 мг показала 1-летнюю выживаемость, аналогичную гемцитабину
	II, III, IV стадия рака поджелудочной железы	Гемцитабин±20 мг	Нет различий в выживаемости
	I, II, III стадия рака поджелудочной железы	20 мг или плацебо	Результаты ожидаются в декабре 2002 г.
	Прогрессирующий нерезектабельный рак желудка	10 мг или плацебо	Нет значимых различий в выживаемости (p=0,07)
	Нерезектабельная глиобластома	10 мг или плацебо	Нет различий в выживаемости
	Мелкоклеточный рак легкого, ПР или ЧР после первой линии терапии	10 мг или плацебо	Нет различий в выживаемости
	III стадия НМРЛ	10 мг или плацебо	Нет различий в выживаемости
	Прогрессирующий рак яичников	Карбоплатин±10 мг	Нет различий в эффективности
Приномастат (AG3340)	IIIВ Т4, IV стадия немелкоклеточного рака легкого	Карбоплатин + паклитаксел + приномастат	Нет различий в выживаемости
	IIIВ Т4, IV стадия немелкоклеточного рака легкого	Цисплатин + гемцитабин + приномастат	Прерваны из-за отсутствия эффективности
	Метастатический, гормоно-резистентный рак предстательной железы	Митоксантрон + преднизолон + приномастат	Нет различий в симптоматическом прогрессировании
Таномастат (BAY 12-9566)	Мелкоклеточный рак легкого, ПР или ЧР после первой линии терапии	Таномастат или плацебо	Прерваны, так как больные, получавшие таномастат, имели худшую выживаемость, чем получавшие плацебо
	Метастатический, нелеченный рак поджелудочной железы	Гемцитабин или таномастат	Прерваны, так как больные, получавшие таномастат, имели худшую выживаемость, чем получавшие гемцитабин
BMS-275291	IIIВ, IV стадия НМРЛ	Карбоплатин + паклитаксел + BMS-275291	Идет включение больных
Неовастат	IV стадия рака почки	Неовастат или плацебо	Идет включение больных

ствия не ясен. Известно, что он ингибирует синтез bFGF, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также снижает экспрессию циклооксигеназы 2.

Талидомид показал свою эффективность для лечения множественной миеломы [1, 2, 17]. У 37% больных, получавших только талидомид, происходило снижение миеломных протеинов, по крайней мере, на 25% (14% больных имеют полную или частичную ремиссию). Но наиболее многообещающие результаты получены при комбинации талидомидом с химиотерапией. При этом лечебный эффект наблюдался у более 50% больных.

Использование талидомида у больных с рефрактерным миелодиспластическим синдромом приводило к значительному улучшению состояния больных [2].

Изучается эффективность талидомида и при солидных опухолях, особенно в комбинации с химиотерапией.

Интерфероны

Интерфероны-α и -β могут ингибировать некоторые этапы неоангиогенеза опухолей (блокирование bFGF-стимулированную пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию эндотелиальных

клеток, снижать синтез bFGF, ИЛ-8 и коллагеназы VI типа) [16].

Ранее было показано, что интерферон- α эффективен у больных с высоким уровнем bFGF в сыворотке или моче больных. Терапия интерферонами таких больных приводила к значительному снижению уровня bFGF в сыворотке, моче или опухоли больного. В экспериментах *in vivo* также было показано, что наибольший антиангиогенный эффект интерферона- α наблюдается при частом использовании небольших доз препарата.

Показано, что больные гемангиомами и гигантоклеточной опухолью кости имеют высокую концентрацию bFGF. Поэтому низкие дозы интерферона- α (3 млн. Ед/м² ежедневно) используются для лечения гемангиом, резистентных к кортикостероидам, и гигантоклеточной опухоли кости [8, 13]. Так, среди 83 младенцев, страдающих опасными для жизни гемангиомами (гемангиомы легких, печени, мозга и др.), 87% из них имели полные регрессии опухолей на фоне приема низких доз интерферона- α в течение 1–2 лет ежедневно [8].

Системная терапия рекомбинантными интерферонами применяется для лечения саркомы Капоши, рака кожи, меланомы. Было показано, что в сыворотке или моче больных этими заболеваниями также часто определяется повышенный уровень bFGF.

Литература

1. *Bartolgue B., Desikan R., Eddleman P. et al.* Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001; 98: 492–494.
2. *Bertolinin F., Mingrone W., Alietti A. et al.* Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers. *Ann. Oncology*. 2001; 12: 987–990.
3. *Bevacizumab*. Anti-VEGF monoclonal antibody, avastin, rhumab-VEGF. *Drugs R D*. 2002; 28: 30.
4. *Chistofalli M., Charansangavej C., Hortobagyi G.N.* Angiogenesis modulation in cancer research: novel clinical approaches. *Nature Reviews*. 2002; 1: 415–426.
5. *Ciardiello, F. et al.* Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin. Cancer Res*. 2001; 7: 1459–1465.
6. *Coussens L.M., Fingleton B., Matrisian L.M.* Matrix Metalloproteinase Inhibitors and Cancer: Trials and Tribulations. *Science*. 2002; 295(29): 2387–2392.
7. *Ellis L.M.* Tumor Angiogenesis. *Horizons in Cancer Res*. 2002; 3(1): 4–22.
8. *Ezekowitz R.A., Mulliken J.B., Folkman J.* Interferon α 2A therapy for 'life-threatening' hemangiomas in infancy. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 1456–1463.
9. *Genentech*: Press releases 2002. www.genentech.com/gene/news/press-releases.
10. *Gutheil J.C. et al.* Targeted antiangiogenic therapy for cancer using vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin α v β 3. *Clin. Cancer Res*. 2002; 6: 3056–3061.
11. *Hanahan D., Folkman J.* Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996; 86: 353–364.
12. *Izumi Y., Xu L., di Tomaso E. et al.* Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*. 2002; 416: 279–280.
13. *Kaban L.B., Mulliken J.B., Ezekowitz R.A. et al.* Antiangiogenic Therapy of a Recurrent Giant Cell Tumor of the Mandible With Interferon Alfa-2a. *Pediatrics*. 1999; 103(6): 1145–1149.
14. *Kerbel R., Folkman J.* Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature. Rev*. 2002; 2: 727–739.
15. *Miller L.L., Elfing G.L., Hannah A.L. et al.* Efficacy results of a phase I/II study of SU5416/5-fluorouracil/leucovorin relative to results in random subsets of similar patients from a phase III study of irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin alone in the therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol*. 2001; 20: 144.

Заключение

Первые данные клинического использования антиангиогенных препаратов показали необходимость разработки новой методологии изучения этих веществ. В её основе лежит, прежде всего, изучение их влияния на выживаемость больных, а не на изменение размеров метастатических очагов, как это принято для оценки эффективности цитостатиков. Несомненное значение может также иметь определение маркеров эффективности терапии (например, уровень VEGF или bFGF и др.).

Антиангиогенные ингибиторы отличаются от традиционных противоопухолевых препаратов тем, что воздействуют на нормальные, а не на опухолевые клетки. Рост и регрессия кровеносных капилляров определяется только несколькими хорошо изученными механизмами. Комбинированное воздействие сразу на несколько механизмов, модулирующих ангиогенез, возможно, будет более эффективным подходом.

Несмотря на то, что первые результаты клинического изучения антиангиогенных препаратов неутешительные, большое количество новых соединений постоянно поступает для клинического изучения. Тесная взаимосвязь между фундаментальными и клиническими исследователями обеспечит создание новых высокоэффективных антиангиогенных препаратов.

16. Singh R.K., Gutman M., Bucana C.D. et al. Interferons alpha and beta downregulate the expression of basic fibroblast growth factor in human carcinomas. Proc Nat. Acad. Sci USA. 1995; 92: 4562–4566.

17. Singhal S. et al. Antitumour activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1565–1571.

18. Yang J.C., Haworth L., Steinberg S.M. et al. randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab anti-VEGF antibody demonstrating a prolongation time to progression in patients with metastatic renal cancer. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 2002; 21: 15.

Поступила в редакцию 6.10.2002 г.