

УДК 616-006.3

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ

А.О. Ахов¹, В.В. Тепляков¹, А.А. Феденко², П.С. Сергеев¹, Я.А. Ли¹, А.А. Шапошников¹,
А.В. Лазукин¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: хондросаркома, сигнальный путь Hedgehog, таргетная терапия

Хондросаркома – второе по распространенности злокачественное новообразование скелета, сложность в лечении которой определяется ее рефрактерностью к химио- и лучевой терапии, что существенно сокращает терапевтические возможности лечащего врача. В этой статье будет рассмотрен один из потенциальных способов воздействия на данную опухоль – сигнальный путь Hedgehog.

Введение

Хондросаркома – злокачественный неопластический процесс, берущий начало в хрящевых элементах кости. Хондросаркома возникает в 20–27% случаев всех злокачественных новообразований костей и является вторым по частоте после остеосарком [8]. Самыми частыми локализациями являются кости таза, проксимальный отдел бедренной и плечевой костей, дистальный отдел бедренной кости и ребра. Подавляющее большинство (90%) хондросарком является классической ее формой (табл. 1), представленная либо *de novo* в костномозговом канале, либо возникающая в качестве вторичной опухоли из ранее существовавших доброкачественных поражений, таких как энхондрома и остеохондрома. Оставшиеся 10% составляют редкие варианты хондросаркомы, которые включают дедифференцированную хондросаркому, светлоклеточную хондросаркому, мезенхимальную хондросаркому и миксоидную хондросаркому. Данная опухоль может возникнуть в любом возрасте, но чаще ее обнаруживают у взрослого населения. Клинически может проявляться по-разному, классическая хондросаркома, как правило, обладает низкой или средней степенью злокачественности, характеризуется медленным ростом и низким риском метастазирования. Высокозлокачественные хондросаркомы составляют 5–10% от классических хондросарком, имеют высокий метастатический потенциал и плохой прогноз. В подавляющем большинстве опухоль

метастазирует в легкие, в то время как региональные лимфатические узлы и печень поражаются намного реже [9]. Из-за аваскулярного костного матрикса, препятствующего попаданию лекарственных средств в опухоль, и низкого процента делящихся клеток большинство хондросарком нечувствительны к химио- и лучевой терапии. Также возможным механизмом возникновения полихимиорезистентности является высвобождение антиапоптотических факторов [4–6]. Однако некоторые подтипы опухоли, например, мезенхимальная хондросаркома, показали свою чувствительность к режимам полихимиотерапии, основанным на доксорубине [7]. Наиболее важным прогностическим фактором в терапии хондросарком является радикальное хирургическое лечение с R0 краями резекции опухоли. К сожалению, многие пациенты к моменту постановки диагноза являются неоперабельными или имеют метастазы после прогрессирования заболевания. Более 10% рецидивных хондросарком представлены более высоким уровнем злокачественности, чем первично удаленная опухоль.

Вследствие низкой эффективности доступных терапевтических методов лечение хондросарком является сложной задачей. Остро стоит необходимость в определении новых терапевтических способов и подходов к ее лечению. Данная статья призвана улучшить наше понимание биологии хондросарком и определение перспектив для новых подходов в ее лечении, особенно у пациентов с химиорезистентной, неоперабельной или метастатической хондросаркомой. На рисунке представлены потенциальные способы воздействия на хондросаркому. Ниже мы разберем один из возможных способов таргетной терапии хондросарком – Hedgehog pathway.

Адрес для корреспонденции:

Ахов Андемир Олегович

E-mail: Andy.akhov@gmail.com

Таблица 1. Гистологическая классификация хондросарком

Malignant	Molecular Features	Clinical Features
Central Conventional Chondrosarcoma	<i>IDH1 or IDH2 mutation</i>	Most common type (approx. 70%); may arise from enchondroma or Ollier's disease; arises in pelvis, humerus, femur, or ribs; chemotherapy and radiotherapy resistant
Peripheral Conventional Chondrosarcoma	<i>IDH1 or IDH2 mutation</i>	Rare (approx. 10%); always arise from osteochondroma; younger individuals; arise in pelvis or shoulder; chemotherapy and radiotherapy resistant
Periosteal Conventional Chondrosarcoma	Not <i>EXT</i> , possibly Hedgehog pathway activation	Very rare (approx. 1%); younger individuals; distal femur or humerus; prognosis better than other histologies; chemotherapy and radiotherapy resistant
Mesenchymal Chondrosarcoma	<i>HEY1-NC0A2</i>	Very rare (approx. 2%); younger individuals, arise in head/neck, vertebrae, ribs, pelvis; round cell component is chemotherapy and radiotherapy sensitive
Dedifferentiated Chondrosarcoma	<i>Ib1</i> (50% of cases)	Rare (approx. 10%); arise in conventional chondrosarcoma; older individuals; arise in femur and pelvis; High grade by definition; low response rates to chemotherapy

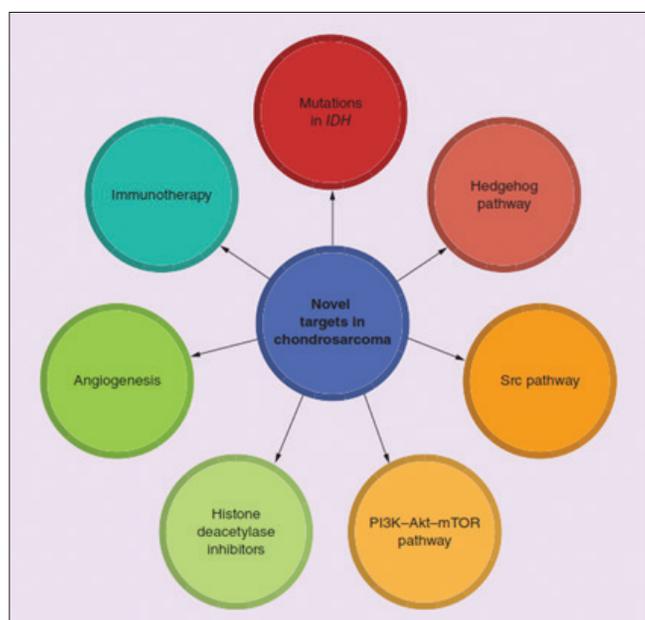


Рисунок. Потенциальные способы лечения хондросарком

Путь передачи сигналов Hedgehog pathway (Hh)

Впервые был выявлен у *Drosophila* в качестве важного регуляторного механизма формирования структуры эмбриона или процесса, посредством которого эмбриональные клетки формируют упорядоченные пространственные структуры дифференцированных тканей [1]. В клетках млекопитающих идентифицировано три гена Hedgehog, а именно Sonic Hedgehog (Shh), India Hedgehog (Ihh) и Desert Hedgehog (Dhh). Гены Hedgehog кодируют секретрируемые белки, которые подвергаются посттрансляционным модификациям, таким как автокаталитическое расщепление и липидная модификация (пальмитоилирование) на N-конце и модификация холестерином на C-конце.

Несущий липидную модификацию на N-конце белок Hedgehog запускает сигнальную активность белкового пути, в результате чего создается коммуникация по типу клетка-клетка посредством «отправки» растворимого белка Hedgehog от сигнальной клетки и получения его отвечающей клеткой. В отвечающих клетках (клетках-респондерах) рецептор Patched (Ptch), имеющий 12 трансмембранных (спиральных) доменов, действует в качестве негативного регулятора передачи сигналов Hh, а имеющий 7 трансмембранных (спиральных) доменов белок Smoothened (Smo) действует в качестве позитивного регулятора передачи сигналов Hh. В состоянии покоя свободный Ptch (то есть не связанный с Hh) субстехиометрически подавляет активность каскада, индуцируемого Smo, однако при связывании выступающим в качестве лиганда белком Hh подавление Smo ослабляется, и в результате этого сигнальный каскад приводит к активации и ядерной транслокации факторов транскрипции Gli (Gli1, Gli2 и Gli3) [2].

Известно, что путь передачи сигналов Hh регулирует разнообразные биологические процессы, такие как клеточная пролиферация, дифференцировка и формирование органов, специфическим для ткани и зависящим от дозы образом. При развитии нервных трубок происходит экспрессия Shh на вентральной пластинке, и он регулирует дифференцировку определенных подтипов нейронов, включая двигательные и допаминергические нейроны. Известно также, что Hh регулирует пролиферацию нейронных клеток-предшественников, таких как мозжечковые лаброциты и нервные стволовые клетки. В процессе формирования кишечного тракта для развития поджелудочной железы требуется низкий уровень передачи сигналов Hh, в то время как высокий уровень передачи сигналов Hh блокирует органы-

генез поджелудочной железы. Известно также, что Hh играет важную роль в пролиферации стволовых клеток и органогенезе кожи, предстательной железы, яичек и костного мозга.

В здоровом организме передача сигналов Hh строго контролируется в процессе клеточной пролиферации, дифференцировки и формирования эмбриональной структуры. Однако аномальная активность пути передачи сигналов Hedgehog, например, обусловленная мутациями, которые конститутивно активируют путь, может иметь патологические последствия. Например, мутации, приводящие к потере функции (мутации типа «loss-of-function») Patched, были выявлены при синдроме Горлина (наследственный синдром с высоким риском развития рака кожи и головного мозга, известный также как базально-клеточный невус синдром (BCNS)), а мутации, приводящие к усилению по доминантно-негативному типу функций («gain-of-function») Smo и Gli, связаны с базально-клеточной карциномой и глиобластомой. Базально-клеточная карцинома (BCC) представляет собой наиболее распространенную форму рака кожи, которая поражает ежегодно более 90 000 американцев.

Было установлено, что конститутивная активация Hh стимулирует онкогенез в случае базально-клеточной карциномы (BCC), медуллобластомы, рабдомиосаркомы, хондросаркомы, рака поджелудочной железы, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы и рака молочной железы. Помимо своей роли в онкогенезе передача сигналов Hh участвует в метастазировании рака предстательной железы. Передача сигналов Hh может играть роль при многих других типах опухолей, и можно ожидать, что будет продолжаться выявление таких связей; в этой области ведутся активные исследования во многих раковых центрах во всем мире.

Для пролиферации таких раковых клеток требуется активация пути Hh, и блокирование путей передачи сигналов Hh часто приводит к ингибированию пролиферации раковых клеток. Так, известно, что антагонист Hh циклопамин и siРНК, являющиеся ингибиторами Gli1, могут эффективно блокировать пролиферацию таких раковых клеток и уменьшать размер опухоли, что продемонстрировано в опытах на моделях с использованием ксенотрансплантатов. Это позволяет предположить, что антагонисты Hh, применяемые индивидуально или в сочетании с другими агентами, могут являться основой для разработки новых химиотерапевтических схем лечения указанных типов рака. В опытах на животных было установлено, что антагонист Hh циклопамин подавляет метастазирование рака предстательной железы.

Установление того факта, что конститутивная активация Smoothened (Smo) приводит к развитию некоторых типов рака (например, BCC) и что Smo может обладать онкогенными свойствами в том случае, если на него не оказывает ингибирующее действие Ptch, позволяет предположить, что

антагонисты Smo можно применять в качестве терапевтических средств при лечении указанных нарушений [3]. Таким образом, молекулы, которые модулируют активность пути передачи сигналов Hedgehog, например, модулируют активность Smo, можно применять в терапевтических целях.

Сигнальный путь Hedgehog является важным регулятором роста и дифференцировки клеток во время эмбриогенеза, а также участвует в поддержании гомеостаза в постэмбриональных тканях путем регуляции дифференцировки стволовых клеток [10], когда внеклеточные Hh лиганды связывается с рТСН1 (трансмембранным рецептором), рТСН1-опосредованное ингибирование сигнализации SMO предотвращается [11]. Активация SMO приводит к активации факторов транскрипции, кодируемых Gli семейством и, как следствие экспрессии hedgehog генов-мишеней, в том числе Gli1 и рТСН1 [12]. Так называемый Indian Hedgehog (ИНН)/parathyroid hormone-related peptide pathway (PTHrP) играет решающую роль в дифференцировке хондроцитов, что предоставляет свидетельство, предполагающее, что сигнальный путь ИНН играет ключевую роль в патогенезе хондросарком. Патологическая активация этого пути приводит к постоянным сигналам от ИНН, которые индуцируют пролиферацию хондроцитов и секрецию PTHrP из хондроцитов в околохрящевом пространстве. Там PTHrP опосредованно ингибирует дифференцировку и апоптоз хондроцитов, следовательно, поддерживает клетки в их пролиферативном состоянии. Дерегуляция пути также приводит к высокому уровню экспрессии его внутримембранных рецепторов рТСН1, что снижает транскрипцию фактора Gli1 [13]. Недавнее исследование первичных хондросарком оценило активность IPI-926 (сильнодействующего орального Hh-ингибитора) и его влияние на образование и рост опухоли. Исследование показало, что IPI-926 имеет существенное противоопухолевое влияние на клетки хондросаркомы [14]. Другое исследование показало, что воздействие на хондросаркому при помощи ингибитора-4 сигнального пути Hh (HPI-4) значительно уменьшило пролиферацию, инвазию и потенциал миграции опухолевых клеток [15]. Дополнительное исследование показало, что снижение экспрессии Gli1 при помощи siRNA подавляет экспрессию ключевых элементов проводящих путей Hh, включая рТСН1 и SMO, и уменьшает рост и выживание подвергшихся воздействию клеток хондросаркомы [16]. Результаты этих исследований обеспечивают обоснование для исследования блокады сигнального пути Hedgehog в качестве нового метода терапии пациентов с хондросаркомой, имеющих патологическую активацию данного сигнального пути.

Ниже, в табл. 2, будут приведены клинические испытания, которые проводятся с целью определения эффективного пути воздействия на клетки хондросаркомы.

Таблица 2. Клинические испытания, направленные на лечение хондросаркомы

Study ID	Agent	Mechanism of action	Study design	Study population	Status
Targeting IDH mutations					
NCT02273739	AG-221	Oral IDH2 inhibitor	Phase I/II	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma, with an IDH2 mutation	Ongoing, but not recruiting participants
NCT02481154	AG-881	Oral IDH inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, with an IDH1 and/or IDH2 mutation	Recruiting
NCT02073994	AG-120	Oral IDH inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, with an IDH1 mutation	Recruiting
NCT02496741	Metformin plus chloroquine	Oral antidiabetic (metformin) and oral antimalarial	Phase Ib	IDH1/2 mutated patients with a glioma, intrahepatic cholangiocarcinoma or chondrosarcoma.	Recruiting
PI3K–Akt–mTOR pathway					
NCT02008019	Everolimus	mTOR inhibitor	Phase II	Neo-adjuvant therapy in patients NCT00720174 Cixutumumab plus doxorubicin hydrochloride with primary or relapsed chondrosarcomas	Recruiting
NCT00720174	Cixutumumab plus doxorubicin hydrochloride	IGF-1R inhibitor	Phase I	Patients with unresectable, locally advanced, or metastatic soft tissue sarcoma	Completed
NCT00928525	Imatinib	A multi tyrosine kinase inhibitor including inhibition of PDGFR	Phase II	Patients with advanced desmoid tumor and chondrosarcoma expressing the PDGFR- α and - β	Ongoing, but not recruiting participants
HDAC inhibitors					
NCT00112463	Romidepsin	Histone deacetylase inhibitor	Phase II	Patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma	Unknown
Targeting angiogenesis					
NCT01330966	Pazopanib	Selective multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor	Phase II	Unresectable or metastatic chondrosarcoma	Ongoing, but not recruiting participants
NCT02066285	Pazopanib	Selective multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor	Phase II	Patients with unresectable or metastatic solitary fibrous tumor and extraskeletal myxoid chondrosarcoma	Recruiting
NCT02389244	Regorafenib	Multi-kinase inhibitor, which targets angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinase	Phase II	Patients with metastatic bone sarcomas, including intermediate or high-grade chondrosarcomas	Recruiting

Таблица 2. Окончание

Study ID	Agent	Mechanism of action	Study design	Study population	Status
Hedgehog pathway inhibitors					
NCT01591356	EphA2 siRNA-DOPC	EphA2 expression modulation	Phase I	Patients with solid tumors that have spread to other places in the body and usually cannot be cured or controlled with treatment	Ongoing
NCT01154452	Vismodegib	Signalling Pathway Inhibitor	Phase I/II	Patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma	Completed
	GDC-0449 in combination with RO4929097	hedgehog inhibitor	Phase IB/II	Patients with advanced/metastatic sarcomas	Completed
NCT01267955	GDC-0449	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with progressive advanced chondrosarcoma	Completed
ACTRN12612000533897	LDE225	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with advanced/metastatic sarcomas	Ongoing
NCT01310816	IPI-926	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients With Metastatic or Locally Advanced (Unresectable) Chondrosarcoma	Completed
NCT00670189	BMS-833923	hedgehog inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, BCC, chronic myeloid leukemia, esophageal,	Completed
NCT01286467	PF-04449913	hedgehog inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors	Completed
NCT01267955	Vismodegib	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with progressive advanced chondrosarcoma	Ongoing

Заключение

Последние несколько лет исследования были сосредоточены на выяснении молекулярных событий, лежащих в основе патогенеза хондросаркомы, что привело к выявлению новых потенциальных терапевтических мишеней. Большинство из этих мишеней продемонстрировали значимую противоопухолевую активность в доклинических исследованиях, хотя результаты в ранней фазе клинических исследований и были противоречивыми. Будущие исследования должны дополнительно изучить важность этих мишеней молекулярно-целевой терапии в различных подгруппах больных хондросаркомой.

Как было описано выше, хондросаркома характеризуется разнообразным клиническим поведением, начиная от медленно растущего, нематастазирующего поражения вплоть до агрессивной часто метастазирующей саркомы. В прошлом подходы к лечению хондросарком сводились к попыткам максимально радикального хирургического лечения, так как результаты химио- и лучевой терапии оказывались малоэффективными. На сегодняшний день современный мир находится в процессе поиска адъювантной терапии, способной помочь нам бороться с данной патологией. Дальнейшие исследования и работа с мишенями, описанными в данной статье,

являются необходимым условием для эффективного лечения пациентов с хондросаркомой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nusslein-Volhard et al. Nature. 1980, v. 287, p. 795-801.
2. Taipale et al. Nature. 2002, v. 418, p. 892.
3. Stone et al. Nature. 1996, v. 384, p. 129.
4. Bovée J.V.M.G., Cleton-Jansen A.M., Taminiau A.H.M., Hogendoorn P.C.W. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. Lancet Oncol. 2005, v. 6 (8), p. 599-607.
5. Van Oosterwijk J.G., Herpers B., Meijer D. et al. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. Ann. Oncol. 2012, v. 23 (6), p. 1617-1626.
6. Wyman J.J., Hornstein A.M., Meitner P.A. et al. Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines: expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance. J. Orthop. Res. 1999, v. 17 (6), p. 935-940.
7. Frezza A.M., Cesari M., Baumhoer D. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. Eur. J. Cancer. 2015, v. 51 (3), p. 374-381.
8. Murphy M.D., Walker E.A., Wilson A.J., Kransdorf M.J., Temple H.T., Gannon F.H. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic/pathologic correlation. Radiographics. 2003, v. 23 (5), p. 1245-1278.

9. Van Oosterwijk J.G., Anninga J.K., Gelderblom H., Cleton-Jansen A.M., Bovee J.V. Update on targets and novel treatment options for high-grade osteosarcoma and chondrosarcoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2013, v. 27 (5), p. 1021-1048.
10. Zhang Y., Kalderon D. Hedgehog acts as a somatic stem cell factor in the *Drosophila ovary*. *Nature*. 2001, v. 410 (6828), p. 599-604.
11. Daya-Grosjean L., Couve-Privat S. Sonic Hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett.* 2005, v. 225 (2), p. 181-192.
12. Rubin L.L., De Sauvage F.J. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, v. 5 (12), p. 1026-1033.
13. Tiet T.D., Hopyan S., Nadesan P. et al. Constitutive Hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation. *Am. J. Pathol.* 2006, v. 168 (1), p. 321-330.
14. Campbell V.T., Nadesan P., Ali S.A. et al. Hedgehog pathway inhibition in chondrosarcoma using the smoothed inhibitor IPI-926 directly inhibits sarcoma cell growth. *Mol. Cancer Ther.* 2014, v. 13 (5), p. 1259-1269.
15. Xiang W., Jiang T., Guo F. et al. Hedgehog pathway inhibitor-4 suppresses malignant properties of chondrosarcoma cells by disturbing tumor ciliogenesis. *Oncol. Rep.* 2014, v. 32 (4), p. 1622-1630.
16. Sun Y., Guo W., Ren T. et al. Gli1 inhibition suppressed cell growth and cell cycle progression and induced apoptosis as well as autophagy depending on ERK1/2 activity in human chondrosarcoma cells. *Cell Death Dis.* 2014, v. 5, e979.

Статья поступила 12.05.2017 г., принята к печати 05.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN THE TREATMENT OF CHONDROSARCOMA

Akhov A.O.¹, Teplyakov V.V.¹, Fedenko A.A.², Sergeev P.S.¹, Li Y.A.¹, Shaposhnikov A.A.¹, Lazukin A.V.¹

¹ Russian Scientific Center of Radiography and Radiology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: chondrosarcoma, Hedgehog pathway, targeted therapy

Chondrosarcoma is the second most common malignant neoplasm of the skeleton, the complexity of its treatment is due to its radiation and chemoresistance, which significantly reduces the therapeutic potential of the treating doctor. In this article will be considered one of the ways to influence this tumor – the Hedgehog signaling pathway.