

Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей: обзор литературы

Е.А. Шейко, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Е.И. Сурикова, С.А. Сагателян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Елена Александровна Шейко esheiko@inbox.ru

Во время роста опухоли одна из ведущих функций в обеспечении кислородом и питательными веществами новообразования принадлежит системе ее ангиогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным индуктором ангиогенеза и, по-видимому, ключевым модулятором противоопухолевого ответа. Действительно, VEGF модулирует врожденный и адаптивный иммунный ответ посредством прямого взаимодействия с опухолью и косвенно, путем модуляции экспрессии белка на эндотелиальных клетках или проницаемости сосудов. В этом обзоре приводятся основные характеристики семейства VEGF, лигандов и их рецепторов. Обсуждается роль VEGF в патогенезе сарком мягких тканей и их рецидивов, рассматриваются возможные терапевтические подходы в лечении этих опухолей, направленные на систему VEGF.

Ключевые слова: саркомы, рецидивы, фактор роста эндотелия сосудов, рецептор фактора роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Шейко Е.А., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):28–35. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-28-35.

ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS IN PATHOGENESIS OF SOFT TISSUE SARCOMAS: LITERATURE REVIEW

E.A. Sheiko, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, E.I. Surikova, S.A. Sagatelyan

National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Sheiko esheiko@inbox.ru

During tumor growth, one of the leading functions in providing oxygen and nutrients to the neoplasm belongs to the system of its angiogenesis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major inducer of angiogenesis and appears to be a key modulator of the antitumor response. Indeed, VEGF modulates the innate and adaptive immune response through direct interaction with the tumor and indirectly through modulation of protein expression on endothelial cells or vascular permeability. This review provides the main characteristics of the VEGF family, ligands and their receptors. The role of VEGF in the pathogenesis of soft tissue sarcomas and their relapses is discussed, and possible therapeutic approaches in the treatment of these tumors, directed at the VEGF system, are considered.

Key words: sarcomas, relapses, vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor receptor, antiangiogenic therapy

For citation: Sheiko E.A., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Role of vascular endothelial growth factors in pathogenesis of soft tissue sarcomas: literature review. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-28-35.

Введение

По оценкам Международного агентства по изучению рака (International agency for research on cancer, IARC), за 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 19,3 млн (95 % доверительный интервал 19,0–19,6) новых случаев

заболевания злокачественными образованиями и зафиксировано почти 10,0 млн (95 % доверительный интервал 9,7–10,2) смертей от них. Большинство диагностируемых во всем мире злокачественных опухолей были представлены раком молочной железы у женщин

(2,26 млн случаев), легких (2,21 млн случаев) и предстательной железы (1,41 млн случаев). Чаще от рака умирали пациенты с раком легких (1,79 млн случаев), печени (830 тыс. случаев) и желудка (769 тыс. случаев).

Саркомы мягких тканей (СМТ) у взрослых составляют 0,5–2 % всех злокачественных новообразований. Заболеваемость СМТ в мире за последние 5 лет составляет от 4500 до 5000 человек в год (1,2 случая на 100 тыс. населения), т. е. примерно 6 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Саркомы мягких тканей в равной степени поражают и мужчин, и женщин, чаще в возрасте 20–70 лет [3]. В 2020 г. в Российской Федерации было выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований (в том числе 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно) [4] и диагностировано 3245 заболевших СМТ, что составило примерно 1 % всех онкологических заболеваний. В течение года умерли 3085 пациентов с СМТ, что соответствует 1 % в структуре смертности. За последние 10 лет количество заболевших СМТ в России выросло почти на 23 %. Ежегодно регистрируется около 10 тыс. новых случаев возникновения данной патологии [4]. Несмотря на редкую встречаемость, СМТ представляют особый интерес для онкологов, поскольку характеризуются склонностью к рецидивированию, торпидностью к стандартной химиотерапии (ХТ), а их лечение связано с выполнением калечащих операций, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

Саркомы мягких тканей формируются в процессе эмбрионального развития из примитивной мезодермы и представляют собой гетерогенную группу мезенхимальных злокачественных новообразований, насчитывающую, по текущим данным, более 100 гистологических подтипов [5]. Среди СМТ чаще всего встречаются злокачественные фиброзные гистиоцитомы, липосаркомы, лейомиосаркомы и синовиальные саркомы. Эта гетерогенность как в клинических, так и в геномных параметрах требует разработки индивидуальных подходов к изучению и лечению данной патологии [5, 6]. Мезенхимальные опухоли агрессивны, обильно васкуляризированы и часто инфильтрируют глубокие ткани [7, 8]. Ангиогенез играет ключевую роль в их развитии, рецидивировании и метастазировании [9, 10]. Известно, что метастазирование СМТ в 70–80 % случаев происходит гематогенным путем, чаще всего в легкие [11–13]. После хирургического лечения у 50 % пациентов с СМТ развивается рецидив заболевания [6]. Большинство рецидивов (81 %) возникают в течение 1-го года после операции.

Точная причина возникновения СМТ остается неясной. Эти опухоли могут развиваться в любой части тела, большинство — на конечностях (59,5 %), реже — на туловище (17,9 %). В настоящее время хирургическое вмешательство с дополнительной лучевой терапией

и периоперационной ХТ является стандартным методом лечения локализованного варианта СМТ [6]. Однако для пациентов с распространенными или метастатическими СМТ терапией 1-й линии является паллиативная ХТ на основе антрациклинов (отдельно) или в сочетании с ифосфамидом. Установлено, что медиана общей выживаемости пациентов с прогрессирующими или метастатическим СМТ при традиционной ХТ составляет чуть более 1 года [11]. Из-за редкости и гетерогенности СМТ отсутствуют крупномасштабные исследования, посвященные развитию и рецидивированию этих опухолей. Таким образом, СМТ представляют собой малоизученные сложные новообразования с неблагоприятным прогнозом, а их клиническое ведение очень сложно из-за неоднородности чувствительности к современным методам лечения, что делает необходимым поиск новых тактик и стратегий терапии для улучшения клинического результата и прогноза пациентов.

Цель данной работы — обзор современных публикаций, посвященных роли фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в развитии СМТ и их рецидивов, а также анализу новых стратегий терапии СМТ, влияющих на этот фактор.

Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор

Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор (VEGFR) являются ключевыми регуляторами ангиогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов обладает важной проангиогенной активностью, участвует в формировании новых кровеносных сосудов, оказывает миогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышает проницаемость сосудов, способствует миграции клеток и т.д. [10]. Благодаря этим эффектам он проявляет активность в регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов, является основным индуктором ангиогенеза [14, 15]. Активность этой молекулы впервые была замечена при агрессивной форме глиобластомы, в дальнейшем тщательно изучена ее роль как проангиогенного фактора не только в глиомах [16], но и как центрального медиатора неоваскуляризации в СМТ [14, 17].

Семейство VEGF включает VEGF-A (имеет разные изоформы), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирусный VEGF) и VEGF-F (VEGF змеиного яда), плацентарный фактор роста (PlGF). Недавно к этому семейству был добавлен VEGF эндокринных желез (EG-VEGF) [17, 18]. Основным фактором, усиливающим сосудистую проницаемость и способствующим формированию новых капилляров в опухоли, является VEGF-A [19, 20]. I. Karampinis и соавт. обнаружили значительно более высокие значения VEGF-A и ангиопоэтина-2 (Ang-2) в крови у всех пациентов с СМТ по сравнению с контрольной группой [19]. Факт

увеличения уровня VEGF-A в крови у мужчин среднего и пожилого возраста с первым эпизодом СМТ конечностей по сравнению с донорами соответствующих пола и возраста был подтвержден и в нашей лаборатории (данные находятся на этапе публикации). После проведения противоопухолевой терапии уровни VEGF-A и Ang-2 в крови снижались, что, по оценке авторов, свидетельствует о важной роли этих факторов только на первичной стадии неоваскуляризации СМТ, а не для сохранения дальнейшего кровоснабжения опухоли [19].

Фактор роста эндотелия сосудов В участвует в регуляции клеточной адгезии и миграции, а также в процессах разрушения внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, которая обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт в них химических веществ [20]. В работе T. Yanagawa и соавт. было показано, что в СМТ VEGF-C и VEGF-D принимают участие в процессах лимфангиогенеза [21]. Китайские исследователи H. Wu и соавт. изучили паттерн экспрессии SIRT1 и VEGF в тканях липосаркомы [22]. Впервые была установлена прямая связь между высоким уровнем экспрессии белков SIRT1 и VEGF и неблагоприятным клиническим течением этой патологии: высокой клинической стадией и степенью дифференцировки опухоли, наличием отдаленных метастазов, уменьшением продолжительности жизни пациентов. Авторы пришли к заключению, что показатели экспрессии белков SIRT1 и VEGF в тканях липосаркомы могут быть полезны как для оценки развития самой опухоли, так и для прогноза ее клинического исхода [22]. У пациентов с другими видами СМТ была установлена та же закономерность: рост VEGF в тканях был связан с уменьшением общей выживаемости, увеличением вероятности возникновения местного рецидива, метастазирования и неблагоприятного клинического исхода заболевания [23–25].

Как было установлено G.N. Masoud и W. Li, экспрессия VEGF-A в первую очередь стимулируется фактором, индуцируемым гипоксией (HIF) [26]. Он представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из α - и β -субъединиц. Гипоксия активирует HIF-1 α , ингибируя его пролилгидроксилирование, что способствует активации гликолиза, васкулогенезу и ангиогенезу, тогда как в нормоксических условиях HIF-1 α расщепляется пролилгидроксилазой и инактивируется [26]. В свою очередь, HIF-1 α активирует транскрипцию гена *VEGF* [27]. Экспрессия VEGF-A может регулироваться и другими факторами, такими как эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), а также онкогенными мутациями. По мнению R.S. Arpe и соавт., последние включают мутации гена-супрессора опухолевого роста *VHL*, а также мутации, затрагивающие путь RAS и сигнальный путь WNT-KRAS, регулирующие эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [28].

Биологические эффекты VEGF опосредуются его тирозинкиназными рецепторами (трансмембранными гликопротеидами с молекулярной массой 170–235 кДа): VEGFR-1 (Fms-подобная тирозинкиназа 1 (Flt-1)), VEGFR-2 (рецептор домена вставки киназы (KDR) у человека; киназа печени плода 1 (Flk-1) у мышей) и VEGFR-3 (Fms-подобная тирозинкиназа 4 (Flt-4)) [21]. Рецептор 1 VEGF экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, моноцитах и эндотелиоцитах, регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, сосудистую проницаемость, секрецию и другие функции эндотелия. Растворимая форма VEGFR-1 действует как эндогенный ингибитор VEGF преимущественно на лимфатических эндотелиальных клетках [17]. Рецептор 2 VEGF, помимо эндотелиоцитов, экспрессируется также на эндотелии лимфатических сосудов, а VEGFR-3 — только на эндотелии лимфатических сосудов [17, 18]. Рецептор 2 VEGF обладает самой сильной проангиогенной активностью и более высокой активностью тирозинкиназы, чем VEGFR-1. Высокая экспрессия VEGFR-2 в значительной степени связана со снижением выживаемости пациентов с СМТ [24, 29]. Эндотелиальные клетки также экспрессируют корецепторы, такие как нейропиплин-1 (NP-1) и нейропиплин-2 (NP-2), которые модулируют активность рецептора VEGFR [17]. Фактор роста эндотелия сосудов и VEGFR экспрессируются и в различных неэндотелиальных клетках [19].

Сигнальные пути фактора роста эндотелия сосудов

Система VEGF-VEGFR имеет решающее значение для ангиогенеза опухоли. В связи с этим молекулы анти-VEGF-VEGFR в настоящее время широко используются в клинической практике для лечения больных злокачественными новообразованиями, но не обладают долгосрочной клинической эффективностью. При использовании этих молекул в терапии различных опухолей был достигнут лишь определенный клинический эффект — некоторое увеличение показателей общей выживаемости пациентов; однако некоторые виды злокачественных опухолей со временем утрачивали чувствительность к такой терапии [29]. На основании полученных данных M. Shibuya сделал заключение, что для улучшения антиангиогенной терапии необходимо определить молекулярную основу рефрактерности опухоли [30].

Каноническая передача сигналов VEGF через VEGF-R1/R2 (где R2 является доминирующим сигнальным рецептором) регулирует активность нескольких киназ и в конечном счете направляет и контролирует клеточную пролиферацию, миграцию и сосудистую проницаемость во время васкулогенеза и ангиогенеза. Связывание VEGF-A с VEGFR-2 на эндотелиальных клетках приводит к димеризации рецепторов и аутофосфорилированию,

что активирует множественные нижележащие сигнальные каскады, участвующие в пролиферации, филоподиальном расширении, хемотаксисе и деградации внеклеточного матрикса. Более высокая аффинность связывания VEGF-A с VEGFR-1 по сравнению с VEGFR-2 отмечена в сочетании с отсутствием последовательных митогенных эффектов после активации VEGFR-1. Рецептор VEGFR-1 может функционировать как рецептор-приманка, изолируя VEGF-A и предотвращая его связывание с VEGFR-2, таким образом регулируя активность VEGFR-2 [27–30]. Фактор роста эндотелия сосудов A может активировать мембранные рецепторы как VEGFR-1, так и VEGFR-2. В отличие от VEGFR-2, который участвует как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе, VEGFR-1 необходим только для патологического ангиогенеза. Кроме того, VEGFR-1 может непосредственно индуцировать хемотаксис иммунокомпетентных клеток и их инвазию в опухоль [31]. Фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), связываясь с VEGFR-2, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов через сигнальный путь RAS-RAF-MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа) — ERK (протеинкиназа, регулируемая внеклеточным сигналом) [32]. В обзоре C.J. Peach и соавт. рассматриваются различные изоформы VEGF-A и VEGFR-2 и их взаимодействие. Отмечено, что, несмотря на практически одинаковое сродство различных изоформ VEGF-A к VEGFR-2, проангиогенные сигналы, опосредованные ими, передаются по-разному. Отражены молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции передачи сигналов изоформ VEGF-A, понимание которых поможет преодолеть снижение чувствительности опухолей к анти-VEGF-терапии [33].

Во время прорастания сосудов эндотелиальные «концевые» клетки мигрируют вперед, в то время как эндотелиальные «стебельчатые» клетки удлиняют сосуд; эндотелиальные клетки-«фаланги» выстилают покоящиеся сосуды. Эндотелиальные «концевые» и «стебельчатые» клетки могут динамически переключать фенотипы под контролем VEGF и передачи сигналов Notch. Градиент VEGF индуцирует «концевые» клетки и способствует образованию филоподий [34]. Молекулярная регуляция этих событий осуществляется посредством активации передачи сигналов Notch и повышенной экспрессией лигандов Notch на эндотелиальных клетках [34]. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что рецептор-приманка VEGF VEGFR-1/VEGFR-2 действует как молекулярный поглотитель для локальной модификации градиента VEGF. Обратная связь VEGF-Notch, по-видимому, является одним из важных звеньев, которые могут функционировать как центральный генератор паттернов передачи сигналов. Усиление передачи сигналов Notch снижает экспрессию VEGFR-2, завершая петлю отрицательной обратной связи. Вероятно, передача сигнала по такому

пути приобретает гиперактивированный характер и имеет значение для физиологического гомеостаза и при патологическом ангиогенезе в опухолях. Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов из существующей сосудистой сети, критически значим для злокачественных новообразований, способствует их росту и метастазированию, однако баланс между проангиогенным и антиангиогенным эффектами после связывания лиганда с рецептором все еще недостаточно изучен. Модуляция ангиогенеза может быть обусловлена результатом селективного связывания изоформ белка versican (V) — V2 с VEGFR-1 и versican — V3 с VEGFR-2 соответственно. Таким образом, эти молекулы дают ключ к переключению ангиогенной сигнализации — биологического процесса, который уравнивает эффекты проангиогенных и антиангиогенных факторов, а их дисбаланс приводит к ряду заболеваний, включая СМТ [34].

Рецидивы сарком мягких тканей и экспрессия фактора роста эндотелия сосудов

Одной из основных причин развития рецидивов является невосприимчивость клеток опухоли к противоопухолевой терапии [35]. Однако механизмы, с помощью которых резистентные к лечению опухоли превращаются в рецидивирующие, остаются до сих пор неясными [36]. Каждая СМТ имеет свою склонность к локальному и/или удаленному распространению.

Относительный вклад факторов роста в риск развития рецидивов СМТ G. Spolverato и соавт. связывают с местом локализации опухоли [7]. Забрюшинные СМТ включают ограниченный спектр гистологических типов: наиболее распространенными являются липосаркома и лейомиосаркома, на долю которых приходится примерно 80 % всех случаев рецидивирования [7]. Солитарная фиброзная опухоль, злокачественные опухоли периферических нервных оболочек и недифференцированные плеоморфные саркомы составляют большую часть оставшихся 20 % случаев рецидивирования. При анализе этих СМТ стало очевидным, что даже в пределах определенной локализации можно выделить очень гетерогенные подгруппы. Гетерогенность в основном обусловлена гистологией и степенью экспрессии ростовых факторов, что связано с различным прогнозом и характером рецидивов. Дифференцированные липосаркомы характеризуются незначительным метастатическим потенциалом и низкой, но устойчивой тенденцией к локальному рецидивированию даже через несколько лет после операции: у 22 % пациентов — через 5 лет и у 35 % — через 8 лет. Кривая выживаемости является наиболее благоприятной для всех гистологий, даже если она не выходит на плато из-за риска поздних рецидивов [37, 38]. В результате совершенствования хирургического лечения СМТ, позволяющего сохранить конечность при определении оптимального края резекции при выполнении

радикальной операции, выживаемость пациентов через 5 лет составила 53,3 %, местный рецидив произошел в 23 % случаев, что свидетельствовало об уменьшении рецидивирования на 4,1 %. В комбинации с послеоперационным облучением частота локальных рецидивов уменьшалась еще значительно: через 5 лет — на 9 %, через 10 лет — на 12 % [39, 40]. Местные рецидивы чаще встречаются при СМТ, расположенных на туловище. В области таза они возникают в 1-й год после операции примерно в 23 % случаев, у 17 % больных — через 5 и у 20 % — через 10 лет [41]. Высокий риск возникновения рецидива опухоли после резекции СМТ требует внимательного динамического наблюдения за такими пациентами и изучения патогенеза этого процесса [42].

В работе Н.И. Sun и соавт. на примере эпителиальных опухолей — краниофарингиом — впервые было показано, что у рецидивирующих опухолей ангиогенный потенциал был выше, чем у нерецидивирующих. В частности, в рецидивной опухоли на фоне увеличения плотности микрососудов отмечалось повышение активности VEGF и снижение активности ангиогенного ингибитора — пигментного эпителиального фактора (PEDF) [43]. Похожая закономерность была установлена и для СМТ. Было показано, что уровень тканевой концентрации VEGF у больных СМТ, перенесших в последующем рецидив и метастазирование, был достоверно выше, чем у больных, не имевших такого исхода заболевания [46, 47]. Возможно, развитие рецидива опухоли происходит на фоне дисбаланса ангиогенных медиаторов в ней: за счет высокой экспрессии ангиогенных индукторов по сравнению с низкой экспрессией их ингибиторов [44]. В то же время нами получены факты, указывающие на уменьшение содержания VEGF-A в крови у мужчин среднего и пожилого возраста с локальными рецидивами СМТ конечностей, преимущественно представленными липосаркомами разной степени дифференцировки по сравнению со здоровыми мужчинами соответствующего возраста и пациентами с первичными опухолями (данные находятся на этапе публикации).

Риск рецидива опухоли не является статичным. Он изменяется во времени после операции в зависимости от исходных характеристик и возникновения онкологических событий [45]. В обзоре G. Spolverato и соавт., посвященном определению влияния различных факторов на риск развития рецидивов СМТ, были проанализированы существующие номограммы, которые представляли собой инструмент прогноза развития и исхода этой болезни в динамике, что позволяет значительно расширить стандартные системы оценки рисков пациентов с саркомами [7]. С помощью прогностических номограмм можно определять вероятность развития рецидива СМТ индивидуально для больного как в ранний операционный период, так и позже,

во время динамического наблюдения за ним. Однако авторами был отмечен тот факт, что ни одна из доступных номограмм не включает молекулярную характеристику сарком. В то же время концентрация VEGF в опухолевой ткани или крови может являться прогностическим показателем исхода СМТ. Необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований в этом направлении.

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов: терапевтические стратегии

В настоящее время обоснованы важность и необходимость таргетной противоопухолевой терапии в лечении пациентов с СМТ, резистентных к традиционным методам противоопухолевого лечения [46]. Значительная гетерогенность СМТ, их различия в биологическом поведении, генетических мутациях и клинических проявлениях являются прямым указанием на необходимость разработки персонализированной противоопухолевой терапии с учетом гистотипа и молекулярного паттерна опухоли. Для лечения рецидивирующих и метастатических СМТ используют ряд рекомбинантных белков, нацеленных на ингибирование VEGF [47, 48]. Однако анализ клинических испытаний антиангиогенных препаратов у пациентов с различными видами СМТ, приведенный в обзоре J.Y. Blay, выявил неутешительные результаты при терапии существующими антиангиогенными агентами (бевацизумабом, ангиотензином, афлиберцептом, омбрабулином) [49].

Для повышения эффективности таргетной терапии СМТ разрабатываются новые стратегии. Одной из них является использование антиангиогенных агентов, способных улучшить реактивность и нормализовать аномальность сосудистой сети, повлиять на увеличение инфильтрации иммунными эффекторными клетками, способными трансформировать иммуносупрессивное микроокружение опухоли в иммуноподдерживающее. Другая стратегия предполагает уменьшение проницаемости сосудов, снижение давления интерстициальной жидкости и улучшение перфузии опухоли, что, в свою очередь, будет способствовать активации противоопухолевого иммунитета [50].

Таким образом, комбинированная таргетная терапия СМТ, сочетающая антиангиогенную и иммунотерапию, в настоящее время является одной из наиболее многообещающих стратегий лечения СМТ. Однако для преодоления резистентности большинства типов СМТ и низкой эффективности их терапии необходимо расширение наших знаний об ангиогенных сигнальных путях, онкогенах-драйверах, активных молекулах и их ингибиторах [51]. В работе V. Damerell и соавт. представлен всесторонний и актуальный обзор молекулярных механизмов, лежащих в основе саркомагенеза, вклада мезенхимальных стромальных/стволовых клеток в моделирование саркомагенеза *in vivo* [51]. Авторы показывают,

что существование различий в генных мутациях между первичными, рецидивными и метастатическими СМТ обуславливает необходимость изучения и сравнения механизмов участия различных ангиогенных факторов в каждом из этих случаев как возможных потенциальных точек приложения противоопухолевых таргетных препаратов [51].

В качестве еще одной стратегии в лечении СМТ предложено использование пептидомиметиков с проли антиангиогенной активностью [52]. Путем функционального исследования были идентифицированы 2 спиральных миметика на основе сульфо- γ -АА-пептидов V2 и V3, которые способны либо активировать, либо ингибировать ангиогенез опухоли соответственно. В этой статье впервые был описан пример полного контроля ангиогенеза опухоли за счет переключения ангиогенной передачи сигнала с помощью полученных пептидомиметиков [52]. Их высокая селективность в отношении VEGFR-1 и VEGFR-2 была продемонстрирована S. Abdulkadir и соавт. на примере поверхностного плазмонного резонанса [53]. E. Assareh и соавт. установили, что альтернативный механизм модуляции ангиогенеза должен исходить из селективности в отношении различных изоформ VEGFR, а не из различных конформаций рецепторов при связывании. Было показано, что циклический пептид VGB-1, воспроизводящий спираль $\alpha 1$ VEGF-B, связывается с VEGFR-1 и VEGFR-2 и при этом ингибирует ангиогенез и рост экспериментальной опухоли [54]. В исследовании V.C. Ho и G.H. Fong была проиллюстрирована способность протеомиметиков переключать ангиогенную сигнализацию благодаря селективному связыванию либо с VEGFR-1, либо с VEGFR-2. Специфическое связывание с VEGFR-1 приводит к усилению ангиогенеза, тогда как нацеливание на VEGFR-2 специфически ингибирует

белок — белковое взаимодействие VEGF-A/VEGFR-2 — и, следовательно, подавляет сигнальный путь ангиогенеза. Авторы выдвинули гипотезу о том, что VEGFR-1 функционирует как рецептор-приманка и играет главную роль в подавлении опосредованной VEGFR-2 передачи сигналов ангиогенеза [55]. Таким образом, избирательное нацеливание на VEGFR-1 может высвободить VEGF и сместить баланс его связывания с VEGFR-2 по сравнению со связыванием с VEGFR-1 [55].

Заключение

Для СМТ характерна интенсивная васкуляризация. Процессы ангиогенеза играют решающую роль в развитии, рецидивировании и метастазировании опухолей, определяют агрессивный инвазивный фенотип. Участие в контроле образования сосудов делает систему VEGF-VEGFR важной мишенью таргетной антиангиогенной терапии. Молекулы анти-VEGF хорошо зарекомендовали себя в различных схемах лечения СМТ, однако терапия этой патологии остается недостаточно эффективной. Повышение результативности и радикализма лечения СМТ тесно связано с разработкой комбинированной таргетной терапии, нацеленной на ось VEGF и иммунокоррекция опухоли. Кроме того, разрабатываемый альтернативный механизм модуляции ангиогенеза, связанный с селективностью в отношении различных изоформ VEGFR, приводит к нормализации сосудов опухоли, способствует инфильтрации ее иммунными клетками и улучшает эффективность ХТ. Однако на сегодняшний момент продолжает оставаться открытым вопрос об особенностях функционирования оси VEGF при развитии рецидивов СМТ, в связи с чем особенно важным представляется расширение знаний о роли сосудистых факторов в процессе рецидивирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. Jo V.Y., Doyle L.A. Refinements in sarcoma classification in the current 2013 World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):621–43. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.001.
3. Eastley N., Green P.N., Ashford R.U. Soft tissue sarcoma. *BMJ* 2016;352:i436. DOI: 10.1136/bmj.i436.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)].
5. Du X.H., Wei H., Zhang P. et al. Heterogeneity of soft tissue sarcomas and its implications in targeted therapy. *Front Oncol* 2020;10:564852. DOI: 10.3389/fonc.2020.564852.
6. Roland C.L. Soft tissue tumors of extremity. *Surg Clin North Am* 2020;100(3):669–80. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.015.
7. Spolverato G., Callegaro D., Gronchi A. Defining which patients are at high risk for recurrence of soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(7):56. DOI: 10.1007/s11864-020-00753-9.
8. Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. Саркомы мягких тканей — современный взгляд на проблему. *Вестник Авиценны* 2019;21(2):291–7.

- [Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Soft tissue sarcomas – a modern view of the problem. *Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin* 2019;21(2): 291–7. (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297.
9. Soomers V., Husson O., Young R. et al. The sarcoma diagnostic interval: a systematic review on length, contributing factors and patient outcomes. *ESMO Open* 2020;5(1):e000592. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000592.
 10. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
 11. Brownstein J.M., DeLaney T.F. Malignant soft-tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(1):161–75. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.08.022.
 12. Hoang N.T., Acevedo L.A., Mann M.J., Tolani B. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res* 2018;10:1089–114. DOI: 10.2147/CMAR.S159641.
 13. Bourcier K., Le Cesne A., Tselikas L. et al. Basic knowledge in soft tissue sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42(9):1255–61. DOI: 10.1007/s00270-019-02259-w.
 14. Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8.
 15. Geindreau M., Ghiringhelli F., Bruchard M. Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4871. DOI: 10.3390/ijms22094871.
 16. Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021;15(2):50–8. [Franzyants E.M., Rastorguev E.E., Sheiko E.A. Some aspects of angiogenesis of brain tumors. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2021;15(2):50–8. (In Russ.)]. DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7.
 17. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(2):455–67.
 18. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования* 2017;2(4):3–10. [Korablev R.V., Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Rossiyskie biomedicinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research* 2017;2(4):3–10. (In Russ.)].
 19. Karampinis I., Joas E., Dreyer A. et al. The evaluation of circulating endothelial progenitor cells and related angiogenic markers as prognostic factors in soft-tissue tumors. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4):496–501. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.083.
 20. Frezzetti D., Gallo M., Roma C. et al. Vascular endothelial growth factor A regulates the secretion of different angiogenic factors in lung cancer cells. *J Cell Physiol* 2016;231(7):1514–21. DOI: 10.1002/jcp.25243.
 21. Yanagawa T., Shinozaki T., Watanabe H. et al. Vascular endothelial growth factor-D is a key molecule that enhances lymphatic metastasis of soft tissue sarcomas. *Exp Cell Res* 2012;318(7):800–8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.01.024.
 22. Wu H., Zhang Q., Zhao Y. et al. Association of sirtuin-1 and vascular endothelial growth factor expression with tumor progression and poor prognosis in liposarcoma. *J Int Med Res* 2020;48(6):1–10. DOI: 10.1177/0300060520926355.
 23. Kilvaer T.K., Smeland E., Valkov A. et al. The VEGF- and PDGF-family of angiogenic markers have prognostic impact in soft tissue sarcomas arising in the extremities and trunk. *BMC Clin Pathol* 2014;14(1):5. DOI: 10.1186/1472-6890-14-5.
 24. Subbiah V., Meyer C., Zinner R. et al. Phase Ib/II study of the safety and efficacy of combination therapy with multikinase VEGF inhibitor pazopanib and MEK inhibitor trametinib in advanced soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4027–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0272.
 25. Zhou X., Chen J., Xiao Q. et al. MicroRNA-638 inhibits cell growth and tubule formation by suppressing VEGFA expression in human Ewing sarcoma cells. *Biosci Rep* 2018;38(1):BSR20171017. DOI: 10.1042/BSR20171017. PMID: 29263143.
 26. Masoud G.N., Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015;5(5):378–89. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
 27. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):385–403. DOI: 10.1038/nrd.2015.17.
 28. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019;176(6):1248–64. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
 29. Kampmann E., Altendorf-Hofmann A., Gibis S. et al. VEGFR2 predicts reduced survival in patients with soft tissue sarcomas. *Patol Res Practice* 2015;211:726–30. DOI: 10.1016/j.prp.2015.04.015.
 30. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 2013;153(1):13–9. DOI: 10.1093/jb/mvs136.
 31. Ceci C., Atzori M.G., Lacal P.M., Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 signaling and its inhibition in modulating tumor invasion: experimental evidence in different metastatic cancer models. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1388–53. DOI: 10.3390/ijms21041388.
 32. Herbert S.P., Stainier D.Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(9):551–64. DOI: 10.1038/nrm3176.
 33. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A. et al. Molecular pharmacology of vegf-a isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
 34. Vandekeere S., Dewerchin M., Carmeliet P. Angiogenesis revisited: an overlooked role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Microcirculation* 2015;22(7): 509–17. DOI: 10.1111/micc.12229.
 35. Simon T., Gagliano T., Giamas G. Direct effects of anti-angiogenic therapies on tumor cells: VEGF signaling. *Trends Mol Med* 2017;23(3):282–92. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.01.002.
 36. Steinestel K., Wardelmann E. Metastasierung und progressionsmechanismen von weichteil-tumoren [Metastasis and progression mechanisms of soft tissue tumors. (In German)]. *Pathologie* 2015;36(Suppl. 2):167–70. DOI: 10.1007/s00292-015-0072-5. N
 37. Noebauer-Huhmann I.M., Grieser T. Weichteilsarkome: Wie lassen sich posttherapeutische Veränderungen von Rezidiven unterscheiden? [Soft tissue sarcoma: how can posttreatment alterations be distinguished from recurrences? (In German)]. *Radiologie* 2017;57(11):923–37. DOI: 10.1007/s00117-017-0310-3.
 38. Sugiura H., Tsukushi S., Yoshida M., Nishida Y. What is the success of repeat surgical treatment of a local recurrence after initial wide resection of soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(9):1791–800. DOI: 10.1007/s11999-00000000000000158.
 39. Felderhof J.M., Creutzberg C.L., Putter H. et al. Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcomas treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy. *Acta Oncol* 2013;52(4):745–52. DOI: 10.3109/0284186X.2012.709947.
 40. Nakamura T., Abudu A., Murata H. et al. Oncological outcome of patients with deeply located soft tissue sarcoma of the pelvis: a follow up study at minimum 5 years after diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9): 1030–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.12.019.
 41. Gazendam A.M., Popovic S., Munir S. et al. Synovial sarcoma: a clinical review. *Curr Oncol* 2021;28(3):1909–20. DOI: 10.3390/curroncol28030177.
 42. Wilson D.A.J., Gazendam A., Visgauss J. et al. Designing a rational follow-up schedule for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6): 2033–41. DOI: 10.1245/s10434-020-08240-z.

43. Sun H.I., Akgun E., Bicer A. et al. Expression of angiogenic factors in craniopharyngiomas: implications for tumor recurrence. *Neurosurgery* 2010;66(4):744–50. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367553.65099.14.
44. Kottke T., Evgin L., Shim K.G. et al. Subversion of NK-cell and TNF α immune surveillance drives tumor recurrence. *Cancer Immunol Res* 2017;5(11):1029–45. DOI: 10.1158/2326-6066.
45. Gronchi A., Strauss D.C., Miceli R. et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative rps working group. *Ann Surg* 2016;263(5):1002–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001447.
46. Yuan J., Li X., Yu S. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer Control* 2021;28:1–20. DOI: 10.1177/10732748211038424.
47. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):28. DOI: 10.1038/s41392-020-0134-x.
48. Bui N.Q., Wang D.S., Hiniker S.M. Contemporary management of metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer* 2019;43(4):289–99. DOI: 10.1016/j.cuprob.2019.06.005.
49. Blay J.Y. Sarcoma management: expertise and balance. *Future Oncol* 2021;17(21s):1. DOI: 10.2217/fon-2021-0448.
50. Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):6–246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8.
51. Cren P.Y., Lebellec L., Ryckewaert T., Penel N. Anti-angiogenic agents in management of sarcoma patients: overview of published trials. *Front Oncol* 2020;10:594445. DOI: 10.3389/fonc.2020.594445.
52. Teng P., Cai J. Using proteomimetics to switch angiogenic signaling January 2022. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2022;12(3):1534–5. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.01.016.
53. Abdulkadir S., Li C., Jiang W. et al. Modulating Angiogenesis by Proteomimetics of Vascular Endothelial Growth Factor. *J Am Chem Soc* 2022;144(1):270–81. DOI: 10.1021/jacs.1c09571.
54. Assareh E., Mehrnejad F., Mansouri K. et al. A cyclic peptide reproducing the α 1 helix of VEGF-B binds to VEGFR-1 and VEGFR-2 and inhibits angiogenesis and tumor growth. *Biochem J* 2019;476(4):645–63. DOI: 10.1042/BCJ20180823.
55. Ho V.C., Fong G.H. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF receptor-1 deficient mice. *Methods Mol Biol* 2015;1332:161–76. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7_12.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Вклад авторов

Е.А. Шейко: поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 И.В. Каплиева: поиск и анализ литературы по теме статьи, редактирование статьи;
 Е.М. Франциянц: редактирование статьи;
 Л.Н. Вашченко: поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Е.И. Сурикова: редактирование статьи;
 С.А. Сагателян: поиск литературы по теме статьи.

Authors' contributions

E.A. Sheiko: search and analysis of literature, article writing;
 I.V. Kaplieva: search and analysis of literature, article editing;
 E.M. Frantsiyants: article editing;
 L.N. Vashchenko: search and analysis of literature, article writing;
 E.I. Surikova: article editing;
 S.A. Sagatelyan: searching literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>
 И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
 Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
 Л.Н. Вашченко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>
 Е.И. Сурикова / E.I. Surikova: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>
 С.А. Сагателян / S.A. Sagatelyan: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

Статья поступила: 10.05.2022. **Принята к публикации:** 05.06.2022.
Article submitted: 10.05.2022. **Accepted for publication:** 05.06.2022.