

РОЛЬ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ COX-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 542.978:618.19—08

Поступила 4.10.2010 г.



И.В. Колядина, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения диагностики опухолей¹; ассистент кафедры онкологии²;

И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии²;

Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением диагностики опухолей¹;

Е.М. Роцин, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей¹;

А.С. Ожерельев, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей¹;

М.Б. Ориновский, д.м.н., врач хирургического отделения диагностики опухолей¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

²Российская медицинская академия последиplomного образования Минздравсоцразвития РФ, Москва

Рассмотрена возможность использования селективных ингибиторов COX-2 в лечении больных злокачественными новообразованиями. Группа селективных ингибиторов COX-2 представлена препаратами коксибами: целекоксиб, NS-398, нимесулид, мелоксикам. Показана роль блокаторов COX-2 в снижении риска возникновения четырех самых распространенных злокачественных опухолей: молочной железы (на 71%), рака простаты (на 55%), рака толстой кишки (на 70%) и рака легкого (79%). Изучена роль ингибиторов COX-2 в профилактике развития в клетках рака молочной железы резистентности к химиотерапии. Приводятся данные о применении ингибиторов COX-2 в качестве компонента противоопухолевого лечения у больных метастатическим раком молочной железы, в комбинациях с эндокринотерапией при гормонопозитивном раке молочной железы, а также показаны результаты неoadъювантной комбинированной терапии у больных местнораспространенным раком в менопаузе. Представленные данные указывают на целесообразность выделения COX-позитивных опухолей в отдельную группу для оптимизации лечебной тактики и использования возможностей таргетного контроля экспрессии энзима.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессия COX-2, селективные ингибиторы COX.

English

The role of COX-2 selective inhibitors in the treatment of patients with breast cancer

I.V. Kolyadina, MD, Oncologist of the Tumor Diagnosis Surgical Department¹; Postgraduate of the Oncology Department²;

I.V. Poddubnaya, MD, Professor, Head of the Oncology Department²;

D.V. Komov, MD, Professor, Head of the Tumor Diagnosis Surgical Department¹;

E.M. Rostchin, MD, Leading Research Worker of the Tumor Diagnosis Surgical Department¹;

A.S. Ozhereliev, MD, Leading Research Worker of the Tumor Diagnosis Surgical Department¹;

M.B. Orinovskiy, MD, Physician of the Tumor Diagnosis Department¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center of the RAMS, Moscow;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the RF Ministry of Public Health and Social Development, Moscow

The possibility of COX-2 selective inhibitor use in the treatment of patients with malignancies has been considered. A group of COX-2 selective inhibitors has been presented with coxibs: celecoxib, NS-398, nimesulide, meloxicam. There has been demonstrated the role of the COX-2 blockers in risk decrease of four most common malignant tumors: breast cancer (by 71%), prostate cancer (by 55%), colon cancer (by 70%) and lung cancer (by 79%). The role of COX-2 inhibitors in the prevention of developing resistance to chemotherapy in the breast cancer cells has

Для контактов: Колядина Ирина Владимировна, тел. раб. 8(495)324-19-24, тел. моб. +7 906-792-66-94; e-mail: irinakolyadina@yandex.ru.

been studied. There has been presented the data of the COX-2 inhibitors use as an antitumor treatment component in patients with a metastatic breast cancer in combinations with hormonal treatment in a hormone-positive breast cancer, as well as the results of neoadjuvant combined therapy in patients with a locally advanced cancer in a menopause. The findings presented are indicative of the expediency of the COX-positive tumor selection into a separate group for management optimization and the use of the possibilities of the enzyme expression target control.

Key words: breast cancer, COX-2 expression, COX selective inhibitors.

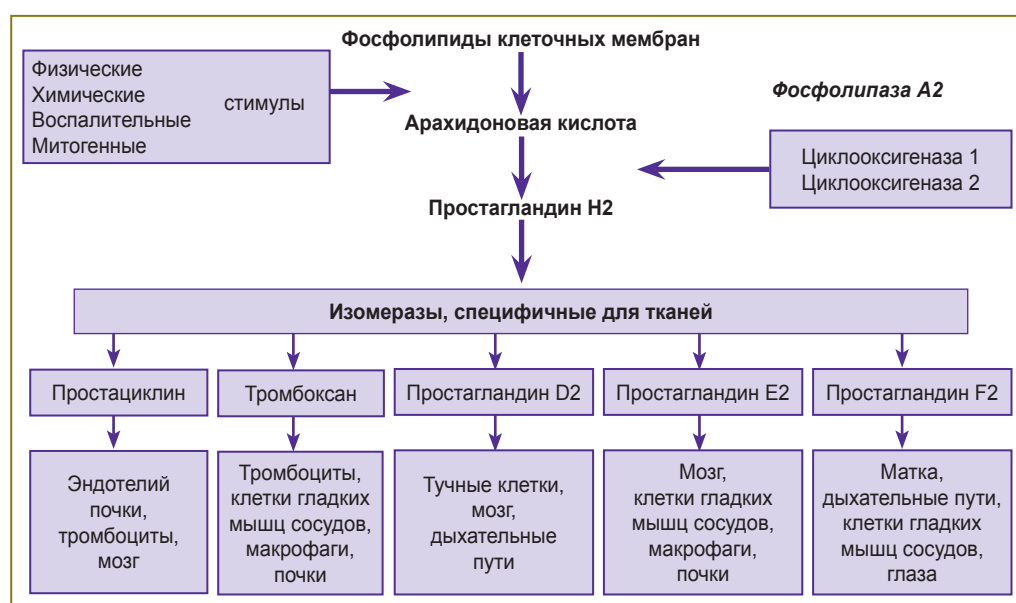
Исследование молекулярных механизмов пролиферативных процессов и поиск путей их фармакологической коррекции — одна из самых динамично развивающихся областей современной онкологии. Понимание основ индукции клеточного роста в условиях опухолевой трансформации клеток является неотъемлемой частью грамотного подхода к мониторингованию пролиферативной активности и управлению ею. В настоящее время большое внимание уделяется изучению циклооксигеназ как факторов прогноза при различных злокачественных новообразованиях и разработке возможных способов коррекции гиперэкспрессии энзима.

Циклооксигеназы (COX) являются ферментами, участвующими в метаболизме простагландинов, тромбксана и простаглицлина. Простагландины активизируют специфические рецепторы на мембранах клеток, принадлежащие к семейству рецепторов, сопряженных с G-протеинами. В настоящее время известно две разновидности циклооксигеназы — COX-1 и COX-2. COX-1 является конститутивной, так как присутствует в активной форме практически во всех органах и тканях, включая желудочно-кишечный тракт, почки и тромбоциты, и ответственна за опосредование рутинных физиологических функций: в тромбоцитах она обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в тромбксан, а в стенках желудка и кишечника является источником защищающих слизистую оболочку цитопротективных простагландинов. Напротив, COX-2 является индуцибельной, в обычных условиях присутствует в небольшом количестве в веществе головно-

го мозга и в корковом слое почек. В других тканях экспрессия COX-2 является патологической и индуцируется стимулирующими факторами: цитокинами (интерлейкинами, факторами некроза опухолей), свободными радикалами кислорода, липополисахаридами, активаторами тканевого плазминогена, митогенными факторами и др. [1] (см. рисунок). Поскольку экспрессия COX-2 регулируется цитокинами и факторами роста, энзим играет важную и многогранную роль в пролиферации клеток [2—4].

В последние годы активно изучается гиперэкспрессия COX-2 в предопухолевых образованиях и злокачественных опухолях молочной железы, исследуются возможные механизмы реализации и значение гиперэкспрессии энзима для прогноза рака молочной железы [5—9]. Частота экспрессии COX-2 в злокачественных новообразованиях молочной железы значительно варьирует — от 5 до 100% [10]. Данные о корреляции экспрессии COX-2 с неблагоприятными факторами прогноза у больных раком молочной железы неоднозначны: описана ассоциация экспрессии энзима с молодым возрастом пациенток [11], метастатическим поражением лимфатических узлов [12—14], большими размерами опухоли [11], III степенью анаплазии [15], гиперэкспрессией HER-2/neu [16], а также отмечена корреляция этих тканевых маркеров с худшей безрецидивной выживаемостью пациенток.

В настоящее время изучается возможность использования селективных ингибиторов COX-2 в лечении больных злокачественными новообразованиями [17]. Ингибиторы циклооксигеназы представлены двумя группами препара-



Образование и действие простагландина и тромбксана (по Fitzgerald G.A., Patrono C.N., 2001)

тов: специфические и неспецифические ингибиторы COX. Неспецифические ингибиторы COX представлены нестероидными противовоспалительными препаратами (аспирин, ибупрофен, диклофенак и др.), которые конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и ингибируют обе его изоформы (COX-1 и COX-2). Основное терапевтическое действие (противовоспалительный эффект) этих средств обеспечивается блокированием COX-2, а побочные эффекты (повреждения слизистой оболочки) обусловлены подавлением COX-1 [18]. Селективные ингибиторы COX-2 были созданы для замены неселективных ингибиторов с целью достижения максимально высокой эффективности при минимальной частоте побочных желудочно-кишечных явлений.

Группа селективных ингибиторов COX-2 представлена препаратами коксибами: целекоксибом (celecoxib), NS-398, нимесулидом (nimesulide), мелоксикамом (meloxicam) [17, 19]. В результате обнаружения антипролиферативного эффекта ингибиторов COX-2 появились исследования, в которых изучена возможность применения препаратов этой группы для профилактики и комбинированного лечения злокачественных опухолей [17, 20—22]. В эксперименте X.G. Zhu и соавт. изучена антипролиферативная активность ингибиторов COX: добавление ингибитора циклооксигеназы аспизола в культуру клеток рака молочной железы (MDA-MB-231) способствовало индукции апоптоза в клетках за счет снижения экспрессии COX и Bcl-2, что подтверждено данными цитофлуориметрии и иммуногистохимии [23]. В экспериментальных исследованиях введение селективного ингибитора COX целекоксиба мышам с карциномой молочной железы способствовало сдерживанию роста опухоли и увеличению продолжительности жизни мышей [24].

Группой исследователей под руководством R.E. Harriss показана роль селективных блокаторов COX-2 в снижении риска возникновения четырех самых распространенных злокачественных опухолей: молочной железы (на 71%), рака простаты (на 55%), рака толстой кишки (на 70%) и рака легкого (79%) [25]. При использовании селективного ингибитора целекоксиба выявлено снижение экспрессии COX-2 за счет селективного ингибирования фермента, отмечены также индукция апоптоза и снижение уровня экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (MRP1) в эпителиальных клетках [16].

В работе M.C. Zatteli и соавт. изучено действие селективного ингибитора экспрессии COX-2 NS-398 на клетки рака молочной железы линии MCF7. Больные раком молочной железы с наличием экспрессии COX-2 (клетки линии MCF7), но без экспрессии MDR1 получали доксорубин в повышенных дозах, однако спустя 10 дней лечения у них выявлена резистентность к цитостатику за счет появившейся экспрессии MDR1. Женщинам был назначен селективный ингибитор COX-2 NS-398, в результате чего достигнуто значительное снижение экспрессии MDR1, что способствовало сенсibilизации клеток линии MCF7 к цитостатической терапии доксорубином. Данное исследование подтверждает гипотезу, что использование ингибиторов COX-2 способствует профилактике развития в клетках рака молочной железы резистентности к химиотерапии [26]. Кроме того, использование NS-398 приводит к угнетению активности

ароматазы [27], что может иметь терапевтическое значение у больных раком молочной железы. Экспериментальное исследование Французской лаборатории клинической фармакологии (A. Zrieki и соавт.) подтвердило возможность использования блокаторов циклооксигеназы с целью изменения экспрессии белка P-gp, продукта гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 [28].

В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению возможности использования селективных ингибиторов COX-2 в качестве компонента противоопухолевого лечения. В исследование A. Fabi и соавт. [29] включено 42 пациентки с метастатическим раком молочной железы, получавших комбинацию капецитабина и селективного ингибитора COX-2 целекоксиба. Авторы отмечают весьма обнадеживающие результаты: общий эффект (объективный эффект + стабилизация болезни более чем на 6 мес) отмечен у 47,5% пациенток; медиана времени до прогрессирования составила 5,2 мес, а медиана общей выживаемости — 17,8 мес. Пациентки переносили лечение вполне удовлетворительно, лимитирующей токсичности не отмечено. Полученные данные позволяют выделить группу больных COX-позитивным раком молочной железы, для которых комбинация противоопухолевого агента и блокатора COX-2 является схемой предпочтения.

В литературе появились сообщения о возможностях успешного использования ингибиторов циклооксигеназы в лечении COX-позитивного гормонозависимого рака молочной железы [30—32]. Представлены результаты неoadьювантной комбинированной терапии ингибиторами ароматазы и COX-2 у больных местнораспространенным раком в менопаузе: авторы отмечают высокую частоту ответа (58,6%), включая случаи морфологически доказанного полного патоморфоза в опухолях [31]. Весьма обнадеживающие результаты клинических исследований указывают на возможный синергизм между ингибиторами ароматазы и циклооксигеназы при гормоночувствительном раке молочной железы [32].

Современные возможности фармакологической промышленности позволяют обеспечить таргетное поступление активных веществ в опухолевые клетки; экспериментальные данные показали активное накопление липосом с селективными блокаторами COX-2 в легких, печени и почках на срок до 24 ч, что имеет немаловажное значение при метастатическом поражении этих органов.

Таким образом, предварительные результаты указывают на весомую роль циклооксигеназ в опухолевой трансформации и пролиферации клеток, в резистентности к проводимому лекарственному лечению и в негативном прогнозе онкологического заболевания [33]. Представленные данные позволяют говорить о целесообразности выделения COX-позитивных опухолей в отдельную группу для оптимизации лечебной тактики и использования возможностей таргетного контроля экспрессии энзима.

Литература

1. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов. В кн.: Руководство по экспериментальному

- (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М; 2000; с. 234—241.
2. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, решенные и нерешенные проблемы. Клин фармакол и терап 2000; 1: 57—64.
 3. Hu M., Peluffo G., Chen H. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. Proc Natl Acad Sci USA 2009; Mar 3; 106(9): 3372—3377.
 4. Markaverich B.M., Crowley J., Rodriguez M. et al. Tetrahydrofurandiol stimulation of phospholipase A2, lipoxygenase and cyclooxygenase gene expression and MCF-7 human breast cancer cell proliferation. Environ Health Perspect 2007 Dec; 115(12): 1727—1731.
 5. Kim S., Kim S.H., Hur S.M. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression by down-regulation of COX-2 in human breast cancer cells. J Ethnopharmacol 2009 Aug; 26: 72—76.
 6. Li Y., Brown P.H. Prevention of ER-negative breast cancer. Recent Results Cancer Res 2009; 181: 121—134.
 7. Nieves-Alicea R., Colburn N.H., Simeone A.M. Programmed cell death 4 inhibits breast cancer cell invasion by increasing tissue inhibitor of metalloproteinases-2 expression. Breast Cancer Res Treat 2009 Mar; 114(2): 203.
 8. Visscher D.W., Pankratz V.S., Santisteban M. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008 Mar 19; 100(6): 421—427.
 9. Yang W.T., Lewis M.T., Hess K. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density. Breast Cancer Res Treat 2009 Feb; 25: 117—124.
 10. Krcova Z., Ehrmann J., Krejci V. et al. Tpl-2/Cot and COX-2 in breast cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008 Jun; 152(1): 21—25.
 11. Haffty B.G., Yang Q., Moran M.S. Estrogen-dependent prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in early-stage invasive breast cancers treated with breast-conserving surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jul 15; 71(4): 1006—1013.
 12. Guo G.L., Yang G.L. The effect of cyclooxygenase-2 on lymphangiogenesis in breast cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2008 Jan 15; 46(2): 132—135.
 13. Li E.X., Shi F., Wu Y.Y. The relationship between lymphatic metastasis and serum vascular endothelial growth factor C and cyclooxygenase 2 expression in breast cancer. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2008 Jan 8; 88(2): 88—91.
 14. Pan M.R., Hou M.F., Chang H.C. et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 via EP2/EP4 receptor signaling pathways to enhance lymphatic invasion of breast cancer cells. J Biol Chem 2008 Apr 25; 283(17): 1155—1163.
 15. Nassar A., Radhakrishnan A., Cabrero I.A. COX-2 expression in invasive breast cancer: correlation with prognostic parameters and outcome. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2007 Sep; 15(3): 255—259.
 16. Ko S.H., Choi G.J., Lee J.H. et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inhibiting proliferation and induction of apoptosis in oral squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2008 Feb; 19(2): 425—433.
 17. Chen B., Su B., Chen S.A. COX-2 inhibitor nimesulide analog selectively induces apoptosis in Her2 overexpressing breast cancer cells via cytochrome c dependent mechanisms. Biochem Pharmacol 2009 Jun 15; 77(12): 1787—1794.
 18. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 284: 1247—1255.
 19. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. Subcell Biochem 2007; 42: 193—212.
 20. Cuzick J., Otto F., Baron J.A. et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. Lancet Oncol 2009 May; 10(5): 501—507.
 21. Reddy B.S. Strategies for colon cancer prevention: combination of chemopreventive agents. Subcell Biochem 2007; 42: 213—225.
 22. Su B., Darby M.V., Brueggemeier R.W. Synthesis and biological evaluation of novel sulfonanilide compounds as antiproliferative agents for breast cancer. J Comb Chem 2008 May—Jun; 10(3): 475—483.
 23. Zhu X.G., Tao L., Mei Z.R. Aspisol inhibits tumor growth and induces apoptosis in breast cancer. Exp Oncol 2008 Dec; 30(4): 289—294.
 24. Mustafa A., Kruger W.D. Suppression of tumor formation by a cyclooxygenase-2 inhibitor and a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist in an in vivo mouse model of spontaneous breast cancer. Clin Cancer Res 2008 Aug 1; 14(15): 4935—4942.
 25. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate and lung. Inflammopharmacology 2009 Apr; 17(2): 55—67.
 26. Zattelli M.C., Luchin A., Tagliati F. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors prevent the development of chemoresistance phenotype in a breast cancer cell line by inhibiting glycoprotein p-170 expression. Endocr Relat Cancer 2007 Dec; 14(4): 1029—1038.
 27. Su B., Diaz-Cruz E.S., Landini S. Suppression of aromatase in human breast cells by a cyclooxygenase-2 inhibitor and its analog involves multiple mechanisms independent of cyclooxygenase-2 inhibition. Steroids 2008 Jan; 73(1): 104—111.
 28. Zrieki A., Farinotti R., Buyse M. Cyclooxygenase inhibitors down regulate P-glycoprotein in human colorectal Caco-2 cell line. Pharm Res 2008 Sep; 25(9): 1991—2001.
 29. Fabi A., Metro G., Papaldo P. Impact of celecoxib on capecitabine tolerability and activity in pretreated metastatic breast cancer: results of a phase II study with biomarker evaluation. Cancer Chemother Pharmacol 2008 Sep; 62(4): 717—725.
 30. Agrawal A., Fentiman I.S. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy. Int J Clin Pract 2008 Mar; 62(3): 444—449.
 31. Chow L.W., Yip A.Y., Loo W.T. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Jul; 111(1—2): 13—17.
 32. Falandry C., Canney P.A., Freyer G. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2009 Apr; 20(4): 615—620.
 33. Dillon M.F., Stafford A.T., Kelly G. et al. Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism of role for nuclear HER2 in breast cancer patients. Endocr Relat Cancer 2008 Sep; 15(3): 745—753.