

ESTE POSIBILĂ TERAPIA ANTIANGIOGENICĂ A TUMORILOR METASTAZANTE ÎN VIITOR?

V. Jinga *, Mariana Jinga **

REZUMAT

Angiogeneza reprezintă proliferarea celulelor endoteliale și musculare netede cu formarea de noi vase sanguine. Joacă un rol primordial în creșterea tumorală și este un component esențial al căii de metastazare. Neovascularizația reprezintă calea principală prin care celulele tumorale părăsesc tumora și intră în circulație. Tumorile primare înalt vascularizate au o incidență mai mare a metastazelor decât cele slab vascularizate. Una din strategiile promițătoare de dezvoltare a terapiei antineoplazice o reprezintă inhibiția angiogenezei.

Cuvinte cheie: angiogeneză, creștere tumorală, latență tumorală, inhibitori antiangiogenici.

ABSTRACT

It's possible antiangiogenic therapy for metastatic tumors in the future?

Angiogenesis is the proliferation of endothelial and smooth muscle cells to form new blood vessels. It plays a primary role in tumor growth and is an essential component of the metastatic pathway. Neovascularization provide the principal route by which the tumor cells exits the primary tumor site and enter the circulation. The highly vascular primary tumors have an higher incidence of metastases than poorly vascular tumors. The inhibition of angiogenesis is considered to be one of the most promising strategies that might lead to the development of novel antineoplastic therapies.

Key words: angiogenesis, tumoral growth, tumor dormancy, angiogenesis inhibitors

Deși recunoscut de mult timp, faptul că majoritatea tumorilor solide conțin un număr mare de vase sanguine cu permeabilitate crescută, importanța acestora în favorizarea creșterii tumorale a fost puțin apreciată. Într-o serie de studii de la începutul anilor '70, Folkman a stabilit principiile ce stau la baza cercetărilor actuale din domeniul angiogenezei tumorale. El a presupus că noile vase din tumoră nu sunt lipsite de importanță, ci dimpotrivă, sunt absolut necesare pentru ca diametrul tumorii să depășească 1 - 2 mm, punct în care difuzarea agenților nutritivi și a reziduurilor devine restrictivă pentru dezvoltarea tumorii. Folkman a postulat că dacă noile vase sanguine sunt într-adevăr esențiale pentru creșterea tumorii, atunci inhibarea angiogenezei ar trebui să aibă ca rezultat stoparea expansiunii tumorale. Regresia vaselor tumorale în urma tratamentului ar trebui să determine reducerea masei tumorale până la faza de sferoid avascular de 1 - 2 mm.

Prima moleculă identificată clar ca un factor angiogenic purificat a fost factorul de creștere fibroblastic de bază (bFGF sau FGF1). Au fost apoi identificați un număr mare de factori angiogenici produși de celulele tumorale și de celulele gazdă auxiliare, ca macrofagele, mastocitele și limfocitele ce ar putea fi atrase către tumoră. Cu toate ca mulți din acești factori au un rol ocazional în promovarea angiogenezei tumorii, recent atenția s-a concretizat asupra membrilor familiilor FGF (factor de creștere fibroblastic) și VEGF (factor de creștere endotelial vascular), considerați drept factorii angiogenici cei mai comuni. Mai recent, atenția s-a îndreptat către izolarea și caracterizarea inhibitorilor angiogenici, care au o potențială utilitate ca agenți antitumorali.

Angiogeneza - componentă esențială a metastazelor tumorale

Inițial studiile privind angiogeneza tumorală s-au concentrat asupra efectelor pe care noile vase sanguine le au asupra expansiunii tumorale și asupra potențialului de cauzare a regresiei tumorale prin folosirea inhibitorilor angiogenici. Mai puțin apreciat a fost faptul că angiogeneza este o componentă critică a metastazei tumorale și că tumorile puternic vascularizate au un mai mare potențial de producere a metastazelor decât cele mai puțin angiogenice. În afara efectului asupra expansiunii tumorale, probabil că cel mai important mod prin care angiogeneza facilitează metastazarea tumorală este oferirea unei căi prin care celulele tumorale părăsesc poziția inițială și intră în fluxul sanguin. Angiogeneza intensifică pătrunderea celulelor tumorii în circulație prin furnizarea unei densități crescute de vase sanguine imature, puternic permeabile care au mai puține membrane bazale și complexe joncționale intercelulare decât vasele normale, mature. În fiecare zi pot fi introduse în circulație, dintr-o tumoră inițială de 1 cm, aproximativ 2×10^6 celule carcinomatoase mamare, deși un număr mic dintre aceste vor forma vreodată metastaze. Numărul metastazelor formate este în general proporțional cu numărul celulelor tumorale introduse în circulație. În consecință, scăderea angiogenezei într-o tumoră metastatică dată ar trebui să producă o reducere a numărului de celule tumorale răspândite în circulație și o diminuare corespunzătoare a numărului de colonii metastatice care apar în aval.

Corelația dintre angiogeneză și metastazele tumorale

*Dr. V. Jinga - Clinica de Urologie, Spitalul Clinic Th. Burghel, U.M.F. „Carol Davila” București

**Dr. Mariana Jinga - Secția Medicală II, Spitalul Clinic Militar Central, București

poate fi văzută clar în cadrul experimentelor în care animalele cu tumori primare stabilite sunt tratate cu inhibitori ai angiogenezei. Scăderea vascularizației tumorii primare este aproape întotdeauna asociată cu descreșterea numărului de colonii metastatice. Acest lucru a fost pentru prima dată evidențiat în experimentele cu inhibitorul angiogenic sulfat de protamină, deși toxicitatea acestui compus a făcut dificilă interpretarea rezultatelor. Ulterior rezultate similare au fost obținute cu aproape fiecare inhibitor angiogenic descoperit, indiferent de mecanismul său de acțiune. Virtual, toți inhibitorii angiogenici bine caracterizați inhibă metastazarea tumorală. Lista inhibitorilor cuprinde steroizi angiostatici, thalidomide, analogul fumagillin TNP-470, trombospondin, angiostatin, endostatin, factorul plachetar 4 și inhibitorul de protează sintetic BB 94.

Angiogeneza ca indicator al potențialului metastatic în tumorile umane

Angiogeneza a fost implicată în afectarea evoluției cancerului uman. Factorii angiogenici sunt descoperiți în interiorul tumorilor, precum și în fluide corporale ca ser, urină și fluide oculare. Câteva studii arată o corelație între producerea factorilor angiogenici și recidivă, metastazarea și prognosticul infaust în cazul subiecților umani cu cancer. În cancerul renal, pacienții cu niveluri înalte de factori angiogenici bFGF în tumorile primare au o rată de supraviețuire mai scăzută decât a celor cu niveluri mici ale bFGF, sugerând că angiogeneza crescută datorată producerii de bFGF ar putea conduce către un potențial metastatic ridicat și o rată mică de supraviețuire. În cancerul mamar, producția de VEGF se corelează cu o recidivă timpurie. În plus, se pare că tumorile care produc factori angiogenici multipli au rate mari de expansiune a tumorii primare.

Probabil că cea mai riguroasă corelație dintre angiogeneza și metastazele tumorale a fost realizată în numărul mare de studii în care densitatea vasculară a tumorii a fost pusă în legătură cu metastazarea și cu evoluția pacientului. În primul studiu de acest tip, Weidner și colaboratorii au arătat o corelație directă între densitatea vasculară (numărul de vase per câmp puternic acționat electric) și posibilitatea metastazării la pacienții cu cancer mamar. Contribuția acestui studiu constă în afirmarea faptului că densitatea vasculară poate funcționa drept variabilă prognostică independentă în cancerul mamar. Din momentul în care acest raport a fost publicat un mare număr de echipe au repetat studiul cu pacienți cu cancer mamar, și majoritatea au confirmat corelația inițială. Descoperirea nu se limitează la cancerul mamar, ci a fost extinsă la alte câteva tumori, incluzând carcinomul de prostată, plămâni, stomac, col uterin și ovare, și carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului. Astfel, pentru multe tumori, densitatea vasculară crescută este un indicator al metastazării rapide, multiple și al supraviețuirii scăzute.

Controlul angiogenic al mărimii coloniilor metastatice

Micrometastazele

Se întâmplă des ca în modelele experimentale ale metastazării să se descopere organe în care nu există

metastaze vizibile, dar examenul histologic arată multiple micrometastaze formate din colonii tumorale individuale, cu diametru foarte mic. O examinare atentă descoperă adesea că asemenea tumori sunt avasculare. Ele pot supraviețui timp îndelungat fără expansiune ulterioară. Deși acestor tumori li s-a atribuit termenul de „latență“, este important să se realizeze că rata de proliferare a celulelor în tumorile respective este aproape aceeași ca și în tumorile cu extindere rapidă. Diferența constă în faptul că tumorile latente au un număr crescut de celule care mor. Acest lucru a fost evidențiat în studiul lui Hanahan și col., care au urmărit dezvoltarea tumorală la șoarecii transgenici ce dezvoltau tumori ale insulelor pancreatice. Aici faza inițială a creșterii tumorale este caracterizată prin tumori avasculare care își mențin un diametru mic timp de câteva săptămâni, până când un „schimb“ angiogenic este activat și tumorile devin vasculare, începând să crească. Tratarea acestor șoareci cu inhibitori ai angiogenezei a blocat formarea coloniilor tumorale. Rolul morții celulelor în latență metastatică a fost evidențiat și de Holmgren și col., care au demonstrat că tumorile latente avasculare cauzate de prezența unui inhibitor angiogenic au un număr crescut de celule cu apoptoză sau moarte celulară programată. Aceste rezultate indică faptul că micrometastazele latente diferă de tumorile în dezvoltare prin aceea că tumorile latente au rate crescute de moarte a celulelor secundar angiogenezei scăzute.

Dovezi ale controlului angiogenic al latenței tumorale

Într-o serie de experimente, O'Reilly și col. au demonstrat recent că unele tumori umane și murine pot produce inhibitori angiogenici circulanți care acționează în aval pentru a suprima extinderea metastatică în localizarea secundară. La animalele cu tumori implantate ce produc inhibitori angiogenici circulanți, creșterea în poziția inițială este permisă, deoarece echilibrul angiogenic este pozitiv. Aici stimulatorii angiogenici cu viață scurtă au activitate mai mare decât nivelurile locale de inhibitori. Totuși, în localizările secundare, la distanță, echilibrul e inversat. Inhibitorii cu viață lungă dintr-o tumoră primară mare pot distruge activitatea stimuloare a factorilor angiogenici produși de coloniile metastatice mici. Aceasta poate duce la stabilirea unor micrometastaze latente. Când tumora primară producătoare de inhibitori este îndepărtată metastazele devin vascularizate și se dezvoltă rapid.

Poate fi obținută regresia totală a tumorii prin administrarea de inhibitori angiogenici?

În ipoteza originală despre controlul angiogenic al creșterii tumorale, formulată de Folkman la începutul anilor '70 se presupunea că dezvoltarea tumorii e limitată la o mărime de 1-2 mm prin difuziune, în afară de cazul în care vase sangvine adiționale sunt recrutate în masa tumorală. Dobândirea acestor noi vase sangvine permite continuarea expansiunii tridimensionale a tumorii. Tratatamentul antiangiogenic poate reduce masa tumorală la mărimea sa avasculară, dar nu poate elimina complet tumorile care regresează la mărimi ce nu mai sunt dependente de vascularizația crescută. În consecință, agenții antiangiogenici pot fi administrați în combinație cu alte tipuri de terapie antitumorală directă astfel încât tumorile reduse la o mărime mică prin terapie antiangiogenică pot fi eliminate cu ajutorul agenților citotoxici. Agenții antiangiogenici pot fi folosiți și în tratamentul prelungit

pentru prevenirea reapariției micrometastazelor latente. Cu toate acestea există rapoarte sporadice despre tumori care au fost complet eliminate numai prin terapia antiangiogenică. Combinația de angiostatin și endostatin poate duce la regresie tumorală completă la șoareci, probabil printr-un mecanism antiangiogenic. De aceea este posibil ca terapiile antiangiogenice să devină terapii antitumorale primare, fără contribuția agenților citotoxici. Sunt necesare studii clinice prospective pentru a vedea dacă acesta reprezintă o strategie viabilă în cadrul pacienților cu cancer.

BIBLIOGRAFIE

1. **Folkman J.:** Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *N. Engl. J. Med.* 285: 1182 - 86, 1971
2. **Folkman J.:** Tumor angiogenesis. In *Cancer Medicine*, Ed. J.F. Holland, RC Bast, DL Morton et al., 1: 181 - 204. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
3. **Folkman J.:** Angiogenesis in breast cancer. In *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, Ed. K.I. Bland, EM Copeland, Philadelphia: Saunders. In press, 1977
4. **Folkman J.:** Fighting cancer by attacking its blood supply, *Sci. Am.* 275: 150 - 54, 1996

5. **Folkman J.:** Clinical applications of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* 333: 1757 - 63, 1995
6. **Hanahan D., Folkman J.:** Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86: 353 - 64, 1996
7. **Holmgren L., O'Reilly M.S., Kolkman J.:** Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat. Med.* 1: 149 - 53, 1995
8. **Ide A.G., Baker N.H., Warren S.L.:** Vascularization of the Brown - Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am. J. Roentgenol.* 42: 891 - 99, 1939
9. **O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. et al.:** Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth *Cell* 88: 1 - 20, 1997
10. **Taylor S., Folkman J.:** Protamine is an inhibitor of angiogenesis, *Nature* 297: 307 - 12, 1982
11. **Weidner N., Semple J.P., Welch W.R., Folkman J.:** Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma, *N. Engl. J. Med.* 324: 1 - 8, 1991
12. **Weidner N., Carroll P.R., Flax J. et al.:** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am. J. Pathol.* 143: 401 - 9, 1993

Ghidul de urgențe medico-judiciare

Vladimir Beliş, sub redacția: Mircea Beuran

Ghidul de urgențe medico-judiciare face parte din foarte utila colecție a Medicului Rezydent, apărută în Editura Scripta, București 1999.

Este o lucrare cu caracter aplicativ și cu numeroase principii fundamentale ale Medicinii Judiciare, extrem de clar și sistematic prezentate. Implicațiile judiciare ale gesturilor medicale reprezintă o realitate a practicii curente, exigențele impuse de aplicarea normelor de drept fiind corelată cu gradul de evoluție al societății.

Lucrarea își propune să orienteze indicii în evaluarea critică a consecințelor juridice ale actelor medicale cu răsunet social, economic și educativ precum și etic-deontologic, legat de răspunderea profesională; respectarea îndatoririlor față de pacient, societate, justiție. Cartea este structurată ca o monografie densă și completă: Introducerea - Bazele juridice ale practicii medico-legale, Principii de redactare a concluziilor medico-legale, Elemente de deontologie medico-legală. De asemenea cuprinde capitole fundamentale: Urgențe medico-judiciare în medicina legală, Toxicologia, Tanatologia, Aspecte medico-legale la donorul de organe, Examinarea cadavrului, Cercetarea la locul faptei, Moartea subită/suspectă dar și Redactarea documentelor medico-legale.

În concluzie lucrarea este foarte utilă tuturor medicilor pentru orientarea în situațiile cu implicare medico-legală, frecvente în practică. Această carte deschide apetitul pentru reevaluarea legislației și a cunoștințelor de specialitate în domeniul de graniță medico-judiciar.

Dr. Dan Alexianu