
Αγγειογένεση και μετάσταση στον καρκίνο

Η αγγειογένεση αποτελεί διαδικασία σχηματισμού νέων αγγείων από ένα προϋπάρχον αγγειακό δίκτυο και διακρίνεται σε φυσιολογική, που αναστέλλεται σε χρονικό διάστημα ημερών ή και εβδομάδων, και σε παθολογική, που εξελίσσεται χρονίως και συνδυάζεται με τον καρκίνο. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ως καθοριστικής σημασίας παράγοντας στους μηχανισμούς διηθητικής επέκτασης και υποστροφής των κακοήθων όγκων, με σαφή προγνωστική αξία στον καθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς όχι μόνο του πρωτοπαθούς όγκου αλλά και των μεταστάσεών του.¹

Ο σχηματισμός νέων αγγείων στην περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου προάγει τη μεταστατική του ικανότητα, αυξάνοντας την πιθανότητα επέκτασης των καρκινικών κυττάρων μέσα στον αυλό αγγείων. Τούτο επιτυγχάνεται με την αυξημένη πυκνότητα του αγγειακού δικτύου της περιοχής, αλλά και με το σχηματισμό αγγείων με ευένδοτο, εύκολα διαπερατό τοίχωμα, με λεπτή βασική μεμβράνη και χαλαρή συνοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων.² Ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων που εισέρχονται στο αίμα μέσω των νεόπλαστων αυτών αγγείων έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται άμεσα με τη μεταστατική ικανότητα

του όγκου. Μικρός αριθμός κακοήθων κυττάρων συνδυάζεται δυσκολότερα με δευτεροπαθείς εντοπίσεις, επειδή υπάρχει αυξημένη πιθανότητα καταστροφής τους με τη δράση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων κυττάρων. Σε πειραματικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι, για να δημιουργηθούν 50–100 ορατές μεταστατικές αποικίες, απαιτείται η είσοδος στην κυκλοφορία του αίματος 10^4 – 10^6 κυττάρων του όγκου. Αντίστοιχος αριθμός κυττάρων περιγράφεται να απελευθερώνεται καθημερινά στα αγγεία υποδόριων όγκων του ανθρώπου.

Είναι αξιοσημείωτο ότι το δίκτυο των νεόπλαστων αγγείων ενός πρωτοπαθούς κακοήθους όγκου μπορεί να συνεχίζει να αναπτύσσεται πέραν ενός συγκεκριμένου μεγέθους του όγκου, που του εξασφαλίζει ιδανικές συνθήκες προσφοράς αίματος. Έτσι, η αγγειογένεση και, κατά συνέπεια, η μεταστατική δυνατότητα του καρκίνου προάγεται, ενώ το μέγεθος του όγκου, ελεγχόμενο περιοδικά με απεικονιστικές μεθόδους, παραμένει σταθερό.

Την τελευταία δεκαετία, η χρήση ειδικών ενδοθηλιακών δεικτών (παράγοντας VIII, CD34, CD31, PAL-E) σε τομές παραφίνης από διάφορους καρκινικούς όγκους του ανθρώπου, οδήγησε στην ανάπτυξη συστημάτων μέτρησης της πυκνότητας των νεόπλαστων αγγείων του καρκινικού ιστού (MVD και Chalkley counting). Απαραίτητη προϋπόθεση της αξιοπιστίας των συστημάτων αυτών θεωρήθηκε η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων από τον ίδιο ή διαφορετικούς ερευνητές, ενώ ο τρόπος της μονιμοποίησης και της επεξεργασίας των ιστών, αλλά και η αδυναμία διαχωρισμού των νεόπλαστων αγγείων από τα προϋπάρχοντα, αποτέλεσαν βασικά τους μειονεκτήματα.³ Η απομόνωση της ενδογλίνης (endoglin), ενός υποδοχέα του παράγοντα TGFβ, που εκφράζεται σε ενδοθήλια νεόπλαστων αγγείων, ενώ απουσιάζει σε ενδοθήλια ώριμων ή προϋπαρχόντων αγγείων, βοήθησε στην απόκτηση μιας από τις αρνητικές αυτές παραμέτρους και ενίσχυσε την προγνωστική σημασία της αγγειογένεσης στον ανθρώπινο καρκίνο.

Στη συνέχεια, ερευνητές απέδειξαν ότι η πυκνότητα των νεόπλαστων αγγείων στην παρυφή ή στο κέντρο της πρωτοπαθούς εστίας σχετίζεται ευθέως με την πρόγνωση και την επιβίωση των καρκινοπαθών. Έτσι, όγκοι με χαμηλή πυκνότητα νεόπλαστων αγγείων στις παρυφές και στο κέντρο ενός όγκου (κατηγορία Edvin I) έχουν καλύτερη πρόγνωση από όγκους τύπου Edvin II (υψηλότερη πυκνότητα αγγείων στις παρυφές του όγκου σε σύγκριση με το κέντρο

του) ή Edvin III (μεγάλη πυκνότητα νεόπλαστων αγγείων σε όλη την έκταση του όγκου).⁴

Είναι γνωστό σήμερα ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, περιγράφεται η ανεύρεση μικροσκοπικών μεταστατικών εστιών, που είναι αδύνατο να εντοπιστούν μακροσκοπικά ή απεικονιστικά. Οι μικρομεταστατικές αυτές εστίες είναι χαρακτηριστικά φτωχές σε αγγεία και περιγράφονται να παραμένουν «σε αδράνεια» για μεγάλο χρονικό διάστημα, παρά το γεγονός ότι συνοδεύονται από αυξημένο μιτωτικό ή και αποπτωτικό δείκτη.⁵ Οι συγκεκριμένες μεταστατικές εστίες φαίνεται ότι διατηρούν μικρό μέγεθος για περίοδο εβδομάδων. Ακολούθως, ενεργοποιείται ο αγγειογενετικός τους μηχανισμός, γίνονται αγγειοβριθείς, αυξάνονται προοδευτικά σε μέγεθος και στη συνέχεια χορηγούν νέες μεταστατικές εστίες.

Το φαινόμενο αγγειοβριθών πρωτοπαθών καρκίνων, που χορηγούν μεταστατικές εστίες με έντονα ελαττωμένη ή και απύσχα αγγειογένεση, μπορεί να ερμηνευθεί με τη θεωρία του διαφορετικού σε σύσταση μικροπεριβάλλοντος, που επιδρά στον καρκινικό ιστό της πρωτοπαθούς και της μεταστατικής εστίας. Ερμηνεύεται επίσης με την υπόθεση της «αγγειογενετικής ετερογένειας» των καρκινικών κυττάρων, που εκκινούν από την πρωτοπαθή εστία και μέσω της κυκλοφορίας χορηγούν τις μικρομεταστάσεις.⁶ Έτσι, όσα από τα παραπάνω κύτταρα δεν έχουν αναπτύξει παράγοντες που προάγουν την αγγειογένεση, θα δημιουργήσουν «ανεργείς», μη αγγειογενετικές δευτεροπαθείς εστίες, σε αντίθεση με τις μικρομεταστάσεις των κυττάρων στα οποία εκφράζονται οι συγκεκριμένοι παράγοντες.

Το 1971 ο Folkman, συνδέοντας το σχηματισμό νέων αγγείων με την ανάπτυξη και τη διηθητική επέκταση του όγκου, διατύπωσε πρώτος τη θεωρία της χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων που αναστέλλουν την αγγειογένεση, στην καταπολέμηση του καρκίνου.⁷ Ακολούθησε μια έντονη ερευνητική δραστηριότητα, η οποία κατέληξε στην αναγνώριση μεγάλου φάσματος αγγειογενετικών παραγόντων, που παράγονται από τα ίδια τα νεοπλασματικά κύτταρα ή από συρρέοντα στην περιοχή του όγκου κύτταρα του οργανισμού (μακροφάγα, μαστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα). Σήμερα, είναι γνωστές 14 πρωτεΐνες που προάγουν την αγγειογένεση, σημαντικότερες των οποίων για τον ανθρώπινο καρκίνο θεωρούνται εκείνες της οικογένειας του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (basic fibroblastic growth factor,

bFGF)⁸ και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF).⁹ Στη συνέχεια, ανακαλύφθηκαν αναστολείς της αγγειογένεσης, ουσίες εξωγενείς (από μύκητες) ή ενδογενείς (πρωτεΐνες), που αναστέλλουν την ανάπτυξη των νέων αγγείων και που χρησιμοποιήθηκαν θεραπευτικά σε ερευνητικά πρωτόκολλα για τη θεραπεία καρκίνων και των μεταστάσεών τους σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους (ενδοστατίνη, θαλιδομίδη, ιντερφερόνη-α, αγγειοστατίνη, TNP-470 κ.ά.). Οι θεραπείες αυτές σε ορισμένες περιπτώσεις είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές, συρρικνώνοντας τη νεοπλασματική μάζα, ενώ παράλληλα δεν εμφανίζουν έντονα προβλήματα ανάπτυξης ανοχής στο φάρμακο από τον ξενιστή. Χαρακτηρίζονται όμως από έντονη τοξικότητα και δεν επιλύουν το πρόβλημα της αντιμετώπισης του ευρέος φάσματος διαφορετικών αγγειογενετικών παραγόντων, που συμμετέχουν κατά στάδιο εξέλιξης του καρκίνου. Είναι, δηλαδή, δυνατόν άλλος παράγοντας να εκφράζεται στον πρωτοπαθή όγκο, ενώ σε μεταστάσεις του να ενεργοποιείται άλλο μόριο. Επιπρόσθετα, η αγγειογενετική ανταπόκριση στους διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι εξαρτάται από το γενετικό υλικό του ξενιστή, που ελέγχει την αγγειογενετική δραστηριότητα του όγκου μέσω ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων (π.χ. *ras*, *p53*, *VHL*).¹⁰

Είναι προφανής από τα παραπάνω η πολυπλοκότητα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας, που ρυθμίζεται από εν μέρει επίκτητα γενετικά φαινόμενα αλλά και από μηχανισμούς του ξενιστή σχετιζόμενους με την αγγειακή υπερπλασία και την αγγειακή επιβίωση. Η εξατομίκευση της θεραπείας κατά ασθενή, ανάλογα με την ταυτότητα του γενετικού του υλικού, το στάδιο της νόσου, το είδος και τη δραστηριότητα του εκφραζόμενου στο νεοπλασματικό ιστό αγγειογενετικού παράγοντα, φαίνεται να είναι αναγκαία και να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική επίλυσης του προβλήματος ριζικής καταπολέμησης του καρκίνου και της μεταστατικής του επέκτασης.

Κ. Φραγκιά

Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής
ΠΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

- HALL PA, GOING JJ. Predicting the future: a critical appraisal of cancer prognosis studies. *Histopathology* 1999, 35:489-494
- DVORAK HF, BROWN LF, DETMAR M, DVORAK AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995, 146:1029-1039
- WEIDNER N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *J Pathol* 1998, 184:119-122
- GIATROMANOLAKI A, KOUKOURAKIS MI, SIVRIDIS E, O'BYRNE K, GATTER KC, HARRIS AL. "Invading edge vs inner" (Edvin) patterns of vascularization: an interplay between angiogenic and vascular survival factors defines the clinical behaviour of non-small cell lung cancer. *J Pathol* 2000, 192:140-149
- HANAHAN D, FOLKMAN J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996, 86:353-364
- CARMELIET P, JAIN RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000, 407:249-257
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971, 285:1182-1186
- FERNIG DG, GALLAHER JT. Fibroblast growth factors and their receptors: an information network controlling tissue growth, morphogenesis and repair. *Prog Growth Res* 1994, 5:353-377
- CLAFFEY KP, ROBINSON GS. Regulation of VEGF/VPF expression in tumor cells: consequences for tumor growth and metastasis. *Cancer Metast Rev* 1996, 15:165-176
- GROSSFELD GD, GINSBERG DA, STEIN JP, BOCHNER BH, ESRIG D, GROSHEN S ET AL. Thrombospondin-1 expression in bladder cancer: association with p53 alterations, tumor angiogenesis and tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:219-227