

Angiogênese tumoral

JOSÉ AUGUSTO ASSUMPÇÃO CRESPO RIBEIRO*

Resumo

Este artigo faz uma revisão de literatura a respeito do processo de angiogênese tumoral. Apresenta o histórico das investigações, os conceitos, e a importância da angiogênese em relação ao crescimento neoplásico. Aborda o mecanismo de formação deste processo e a participação dos fatores angiogênicos. Por fim, mostra a aplicação destes conhecimentos na prática clínica, em relação ao diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Unitermos - angiogênese, fator angiogênico, neoplasia.

Introdução

Os estudos e as pesquisas sobre a biologia tumoral focalizam-se, predominantemente, na regulação anormal das células e dos genes que as controlam, quando tratam de investigar a proliferação e o crescimento neoplásicos. Apesar destes fatores serem cruciais, há outros processos que se associam para efetivamente ocorrer o crescimento tumoral. Um dos fatores mais importantes talvez seja o processo de formação de novos vasos, necessário ao suporte nutricional do tecido neoplásico.

O presente artigo versa sobre este processo, enfocando os conhecimentos provenientes de investigação básica e de pesquisa aplicada até a sua utilização na prática clínica.

Conceitos

O termo angiogênese refere-se, de uma forma genérica, a qualquer tipo de desenvolvimento vascular. A formação de vasos que ocorre na fase embrionária é definição bem clara de angiogênese. Já o crescimento da rede vascular que acontece em determinados tecidos, como no miocárdio por exemplo, deveria ser referido apenas como expansão vascular. O conceito de angiogênese tumoral diferencia-se um pouco, pois compreende a formação de novos ramos vasculares em direção ao tumor, a partir de vasos preexistentes no tecido hospedeiro [1].

Histórico

Entre as primeiras publicações sobre angiogênese tumoral, destacam-se as pesquisas básicas, como a de Algire e Chalkley, 1945 [2], que verificou a capacidade das células tumorais em estimular a formação de capilares *in vivo*. O tecido tumoral implantado na câmara média do ouvido de ratos provocava o aparecimento de novos vasos, o que não ocorria com o implante de tecido normal.

Posteriormente, Greene, 1961 [3], verificou que pequenos implantes tumorais colocados na câmara ocular anterior (meio avascular) de cobaias não apresentavam crescimento. Mas, quando reimplantados em tecido muscular, tornavam-se vascularizados e, então, cresciam e aumentavam de tamanho.

Na década de setenta, Folkman et al. [4] foi que deram relevante contribuição para o conhecimento de angiogênese tumoral e a importância do seu significado. Estes autores, inclusive, verificaram que havia participação fundamental de uma substância (ou fator) presente no tecido tumoral, que induzia a formação de novos vasos [5]. Este experimento realizado na córnea de coelhos, tecido avascular circundado por vasos do limbo, demonstrou que este tecido tornava-se vascularizado com ramos provenientes do limbo, após colocação desta substância.

Estes autores também iniciaram as investigações de inibição da angiogênese, processo potencialmente capaz de inibir o crescimento tumoral e sua disseminação [6].

* Professor Adjunto - Disc. Ginecologia e Obstetrícia - Fac. de Medicina, Universidade Federal de Pelotas - Doutor - Tocoginecologia - F. M. Ribeirão Preto - SP

Relação entre angiogênese e crescimento tumoral

Para Folkman [7] a população de células neoplásicas e a população de células endoteliais capilares de um tumor constituem um verdadeiro *ecossistema*. Os índices mitóticos de ambas populações celulares são dependentes um do outro. As células neoplásicas estimulam a proliferação das células endoteliais e estas têm uma ação, ao menos indireta, sobre o crescimento neoplásico.

Um tumor cresce no máximo 2-3 mm se não há formação de vasos para fornecer nutrientes e fazer a retirada dos detritos celulares [8]. O processo de difusão somente é eficaz quando o tamanho do tumor é muito pequeno. Não havendo a formação de novos vasos, estabelece-se uma condição de equilíbrio, na qual o número de células formadas na periferia do tumor é igual ao número de células mortas na região central.

Outro aspecto importante desta interação refere-se ao processo de disseminação neoplásica. Os tumores que se mantêm avasculares, dificilmente determinam metástases. Ao contrário, quando tornam-se vascularizados tem uma maior capacidade de disseminação [1].

O processo de angiogênese tumoral

A primeira aparente resposta a um estímulo angiogênico do tumor é a dissolução da membrana basal que envolve os vasos preexistentes, usualmente uma vênula pós-capilar. Com isso, algumas células endoteliais começam a migrar para fora do vaso, em direção ao tumor. As primeiras células não sofrem divisão, enquanto as subsequentes apresentam síntese de DNA e se dividem. A divisão não é imprescindível para que ocorra angiogênese, porém a migração das células é fundamental [9].

Uma vez dispostas as células, há a canalização que faz a comunicação com a rede vascular preexistente. O estágio final é a formação da membrana basal e de uma camada perivascular de células.

Estes passos parecem estar coordenador por substâncias liberadas, principalmente, pelas células tumorais. São os chamados fatores angiogênicos.

Fatores angiogênicos

Estas substâncias que comandam o processo de angiogênese têm diferentes ações, como produção de enzimas, migração e proliferação das células endoteliais. Há ainda fatores que não exercem ação alguma sobre as células endoteliais, mas induzem indiretamente à angiogênese, ao atrair outras células que liberam substâncias angiogênicas [10].

Como mencionou-se anteriormente, Folkman et al. [4] foram os primeiros a reconhecerem a existência deste tipo de substâncias. Mas houve, posteriormente, um significativo progresso na identificação de vários destes fatores, com o desenvolvimento das técnicas do cultivo celular *in vitro*.

A maioria dos fatores angiogênicos são polipeptí-

deos. Entre as substâncias que mostraram capacidade angiogênica estão: angiogenina, angiotropina, fator derivado dos macrófagos, fator de crescimento epidérmico (EGF), fibrina, fatores de crescimento dos fibroblastos ácido (FGDFa) e básico (bFGF), nicotinamida, fator derivado das plaquetas (PD-ECGF), fatores de transformação do crescimento (TGF- α e TGF- β), fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de crescimento endotelial vascular [1]. Muitas delas foram isoladas por terem outra ação, mas também mostraram ter atividade angiogênica.

Estes vários fatores parecem integrar um mecanismo complexo para a indução da angiogênese. As células tumorais secretam angiogenina TGF α e TNF α , que vão em direção aos vasos preexistentes. Já a secreção de FGF, cuja estrutura *in vivo* sofre alteração, age diretamente estimulando as células endoteliais. Pode também haver liberação de enzimas pelas células tumorais que liberam TGF β da membrana basal e que, ativado, passa a um estado angiogênico. Finalmente há atração de outras células, como macrófagos e mastócitos, que liberam adicionalmente outros fatores, ampliando o potencial angiogênico [9].

Aspectos histológicos e hemodinâmicos

Uma das diferenças que há entre os processos de angiogênese tumoral e o de reparação de tecidos normais é que nas neoplasias o processo é permanente e constante. A angiogênese permanece acontecendo até o tumor ser eliminado ou culminar com a morte do hospedeiro. Desta forma, a trama vascular que ocorre, a medida que o tumor cresce, apresenta particularidades identificadas por análises histológicas dos tumores. Identificam-se vários tipos de arteríolas, capilares e vênulas, parecendo serem mais atípicos quanto mais rápido é o crescimento e maior a agressividade do tumor [11]. Peterson [11] chega a classificar 10 tipos diferentes de vasos localizados em tecidos tumorais. Vão desde artérias e veias normais, com todos os seus componentes, até artérias sem capa muscular, capilares com endotélio frenestrado e anastomoses artério-venosas.

Estas mesmas observações podem ser identificadas no aspecto hemodinâmico. Estudos que analisaram a circulação sanguínea tumoral – através de experimentos utilizando elementos químicos marcados, pletismógrafo e cateterização direta dos vasos, demonstraram um fluxo comparativamente diferente do tecido normal [11].

Estudos clínicos

Conhecimentos fornecidos por pesquisa básica, logicamente, são fundamentais para o entendimento do comportamento biológico dos tumores, gerando informações que podem ter aplicações clínicas diretas. Exemplos desta aplicação, quanto à angiogênese tumoral, podem ser dados no diagnóstico clínico, no tratamento e no prognóstico de certos tumores.

Talvez o primeiro método que considerou a angiogênese para diagnóstico oncológico tenha sido a colposcopia. Hinselmann, ainda na década de vinte, observou que a visualização direta da vascularização tumoral permitia, frente a certas alterações, o diagnóstico sugestivo do câncer de colo uterino. Posteriormente, surgiram outros métodos diagnósticos que, direta ou indiretamente, consideraram a vascularização tumoral, como a termografia e a angiografia.

A teletermografia ou a termografia de placa, surgidas no início e fins da década de cinquenta respectivamente, têm por base biológica, para o diagnóstico de tumores, a hipertermia cuja uma de suas causas é a presença da vascularização tumoral.

O emprego da angiografia, que permitiu o estudo direto dos vasos das neoplasias, baseou-se em certas características vasculares que poderiam vir a presumir o diagnóstico de malignidade de certas tumorações. Uma das primeiras investigações neste sentido foi de Strickland, 1956 [12], que analisou os achados angiográficos de 33 tumores ósseos. Os tumores malignos caracteristicamente apresentavam maior quantidade de vasos, vasos dilatados, tortuosos e *shunts* artério-venosos. Mas a dificuldade técnica e a inacessibilidade deste método a certas regiões, restringiram seu uso [13]. Entretanto esta idéia volta a nossos dias, empregando-se agora a ultrasonografia como sistema *doppler*, que localiza os vasos no tumor e ainda permite estudar a velocidade do fluxo nesses vasos. O achado de vascularização bastante evidente e com resistência ou impedância vascular baixas pode presumir, em um bom número de casos de alguns tumores, o diagnóstico de malignidade [14].

Em relação ao tratamento, aproveitando-se os conhecimentos do processo de angiogênese tumoral, ainda não se obtiveram resultados clinicamente significativos, apesar de algumas pesquisas serem promissoras. Folkman [6] levantou a hipótese de inibição da angiogênese com a finalidade de impedir o processo de vascularização do tumor e, com isso, a parada de seu crescimento. Alguns trabalhos experimentais utilizando certas substâncias, como o polisulfonato de naftiluréia [15], acetato de medroxiprogesterona [16] e N-4-hidroxifenilretinamida [17] têm demonstrado esta potencialidade. Condutas clínicas como as de corte no suprimento sangüíneo do tecido hospedeiro do tumor e a quimioterapia localizada, aproveitando a intensa vascularização tumoral, não apresentam repercussões favoráveis [11].

Recentemente, Weidner et al. [18] analisaram a densidade da microvascularização no câncer de mama e a identificaram como um fator prognóstico independente. Através da análise histológica auxiliada por imunohistoquímica (expressão do fator VIII) verificaram que tumores com maior densidade de vasos apresentaram prognóstico desfavorável, tanto em relação ao tempo livre de doenças, quanto à sobrevida total.

Sem dúvida que, em breve espaço de tempo, maior contribuição poderá ser dada através do conhecimento da angiogênese tumoral, que tem uma

participação relevante no desenvolvimento dos processos neoplásicos.

Summary

This article is a review of literature about tumor angiogenesis. The early investigations, definitions and his relation with tumor growth are presented. It describes the angiogenic factors and traces the mechanism of tumor angiogenesis formation. Finally, it shows the clinical applications of these knowledges in tumor diagnosis, treatment and prognosis.

Key words - angiogenesis, angiogenic factor, neoplasia.

Referências Bibliográficas

- BLOOD CH, ZETTER BR. tumor interactions with vasculature: angiogenesis and tumor metastases. *Biochim Biophys Acta* 1990, 1032:89-118
- ALGIRE GH, CHALKLEY HW. Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic implants. *J. Natl Cancer Inst* 1947, 6:73-85.
- GEENE, HS. Heterologus transplantation of mammalian tumors. *J Exp Med* 1961, 73:461-480.
- FOLKMAN J, MERLER E, ALBERNATHY C, WILLIAMS, G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971, 33:275-280.
- GIMBRONE MA, LEAPMAN S, COTRAN RS, FOLKMAN J. *J Natl Cancer Inst* 1973, 50:219-228.
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-1186.
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985, 43:175-179.
- FOLKMAN J, WATSON K, INGBERG D, HANABAN D. Induction of angiogenesis during the transition from hiperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339:58-61.
- FOLKMAN J, KLAGSBURN M. Angiogenic Factors. *Science* 1987, 235:442-447.
- HERLYN M, MALKOWICZ SB. Regulatory pathways in tumor growth and invasion. *Lab Invest* 1991, 65:262-271.
- PETERSON H-I. Tumor Blood Circulation: angiogenesis, vascular morphology, and blood flow of experimental and human tumors. Boca Raton-Florida, CRC press, 1979.
- STRICKLAND B. The value of arteriography in the diagnosis of bone tumors. *Br J Radiol* 1969, 32:705-713.
- GAMMILL SL, SHIPKEY RB, HIMMELFARB EH, PARVEY LS, RABINOWITZ JG. Roentgenology-pathology correlative study of neovascularity. *Am J Radiol* 1976, 126:376-385.
- RIBEIRO JAC. Estudo dos fluxos vasculares dos tumores ovarianos através do doppler colorido transvaginal e sua importância no diagnóstico ultrassonográfico do câncer de ovário. Tese de Doutorado, FMRP-USP, 1993.
- GAGLIARDI A, HADD H, COLLINS DC. Inhibition of angiogenesis by suramin. *Cancer Res* 52:5073-5075, 1992.
- JIKIHARA H, TERADA N, YAMAMOTO CT, NISHIKAWA Y, TANIZAWA O, MATSUMOTO K, TERAKAWA N. Inhibitory effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis induced by human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:207-211.
- PIENTA KJ, NGUYEN NM, LEHR JC. Treatment of prostate cancer in the rat with synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Res* 1993, 53:224-226.
- WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F, PIERANTONIO B, ALLRED EN, MOORE D, MELI S, GASPARINI G. Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J. Natl Cancer Inst* 1992, 84:1875-1887.