

**Ο ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ
ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
(VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR VEGF)
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Χρ. Παπαδημητρίου

Μετά έναν αιώνα από τη σύλληψη της ιδέας περί αγγειογένεσης και προ 25ετίας περί «της εξελικτικής αγγειογένεσης στον καρκίνο», είναι σημαντική η μελέτη των καθοριστικών παραγόντων που συμβάλλουν σ' αυτή τη διαδικασία.

Στο ca ωοθηκών η αγγειογένεση ενεργοποιείται λειτουργικά υπό την επίρεια ειδικών μιτογόνων που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα.

Το γεγονός αυτό καθίσταται κεντρικό βήμα για την αύξηση και πρόοδο του όγκου. Σήμερα με στόχο την άμβλυνση των συνεπειών της παθολογικής και μη ελεγχόμενης αγγειογένεσης, έχει συντελεστεί μια πραγματική επανάσταση στη διατύπωση νέων θεωριών, αλλά και νέων φαρμακευτικών παραγόντων. Με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, της MRI τομογραφίας, αλλά και της μελέτης PCR των καρκινικών κυττάρων έχει τεκμηριωθεί η άποψη ότι πληθυσμοί ωοθηκικών καρκινικών κυττάρων που αναπτύσσονται σε μέγεθος πάνω από 1-2mm³ χρειάζονται το σχηματισμό νέων αγγείων για να αυξηθούν και να δώσουν μεταστάσεις. Το καθοριστικό αυτό γεγονός λαμβάνει χώρα κάτω από την ύπαρξη ειδικών προϋποθέσεων όπως:

1. Η ύπαρξη ειδικών ερεθισμάτων στο περιβάλλον του όγκου.
2. Γεννητικών αλλαγών στο μικροπεριβάλλον του όγκου.
3. Η ύπαρξη καταστάσεων, όπως υποξία, αιτία ή stress στο μικροπεριβάλλον του όγκου.
4. Δημιουργία από το αμέσως παρακείμενο στρώμα ειδικών μεσολαβητικών παραγόντων για αγγειογένεση.
5. Δημιουργία από τα ωοθηκικά καρκινικά κύτταρα «ειδικών μεσολαβητικών» παραγόντων.

Έχουν τεκμηριωθεί ποικίλοι σχηματισμοί για τη δημιουργία και εγκατάσταση μιας αγγειακής πλατφόρμας, συμπεριλαμβανομένων της ανάπτυξης νέων αγγείων από την εγκατεστημένη αγγείωση (sprouting), της αξιοποίησης υπαρχόντων αγγείων (ανάπτυξη του όγκου γύρω από εγκατεστημένη αγγείωση), της μίμησης της αγγείωσης (ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να σχηματίζουν διαύλους παρόμοιους με αγγεία) και ενός περιφερικού μηχανισμού που βασίζεται στην επιστροφή από το μυελό των οστών προδρομικών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Κάθε ένας από τους μηχανισμούς αυτούς εκπληρώνει την ανάγκη του όγκου για ζωικά θρεπτικά συστατικά, προκειμένου να συνεχίσει να αναπτύσσεται. Παρέχουν επίσης μία οδό για μεταστάσεις, καθώς η αγγείωση που αναπτύσσεται είναι διαφορετική από αυτή των εγκατεστημένων αγγείων και χαρακτηρίζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα με χαλαρή εφαρμογή και διάταξη. Συλλογικά, αυτά τα νέα αγγεία έχουν διαρροές και βρίσκονται σε ακανόνιστα δίκτυα. Η συνωστισμένη φύση των αγγείων αυτών οδηγεί σε αυξημένη διάμεση πίεση, η οποία μπορεί να περιορίζει την πρόσβαση και την κατανομή των συμβατικών φαρμάκων.

Ο κύριος παράγοντας που καθοδηγεί τη διαδικασία αυτή είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο οποίος είναι γνωστός και ως παράγοντας αγγειακής διαβατότητας (vascular permeability factor). Πρακτικά, ο όγκος και η αγγείωσή του δημιουργούν μια «λειτουργική μονάδα», μέσω της οποίας ο VEGF και οι άλλοι εκκρινόμενοι μεσολαβητές της αγγειογένεσης, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (endothelial growth factor, EGF), προάγουν την αύξηση και την επιβίωση αμφότερων των στοιχείων. Έτσι, ο VEGF και ο EGF λειτουργούν με έναν παρακρινικό και αυτοκρινικό τρόπο, ώστε να διαιωνίζουν το καρκινικό περιβάλλον.

Πρόσφατες μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι τόσο τα καρκινικά κύτταρα, όσο και η νέα αγγείωση, εκφράζουν έναν αριθμό στοχεύσιμων αντιγόνων και υποδοχέων, οι οποίοι μαζί με τους αυξητικούς παράγοντες αυτούς καθαυτούς, αποτελούν σήμερα στόχο εντατικής κλινικής έρευνας.

Φαίνεται ότι η αύξηση και οι μεταστάσεις του καρκίνου των ωοθηκών, όπως πολλών άλλων συμπαγών όγκων, εξαρτώνται εν μέρει από τη διαδικασία αυτή.

Πειραματικές μελέτες δείχνουν κληρονομική επιβάρυνση για την ανάπτυξη του ωθηρικού καρκίνου. Έχει παρατηρηθεί ένας αριθμός ιστικών ανωμαλιών, περισσότερο εμφανής στα χρωμοσώματα 1, 3, 6, 11, 17 και 19. Ειδικότερα, στα χρωμοσώματα 3 και 6. Ανάλυση καρυοτύπων μελών οικογενειών με επιθηλιακό καρκίνο ωθήκης έχουν δείξει πιθανότητα κληρονομικότητας με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, που μεταδίδεται εξίσου από άνδρες και γυναίκες.

Αιτιολογικά η γένεση του καρκίνου της ωθήκης έχει συνδεθεί και περνά μέσα από τη διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας. Οι αλλαγές του επιθηλίου και του στρώματος της ωθήκης κατά την ωοθυλακιορρηξία με τη βοήθεια αγνώστων παραγόντων μερικές φορές καταλήγουν στην καρκινογένεση. Πιθανόν η τροποποίηση στη σύνθεση του DNA αλλάζει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον κύκλο. Έτσι, τροποποιώντας το βαθμό έκφρασης αυτών μπορούν να αλλοιώνουν τον φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και να δημιουργήσουν καλοήθεις, οριακής κακοήθειας και κακοήθεις νεοπλασίες.

Η αξιολόγηση του ρόλου των κυτταρικών ογκογονιδίων (από ενεργοποίηση των πρωτοογκογονιδίων) και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις νεοπλασίες των ωθηκών. Τα πρωτοογκογονίδια ras (H-ras, K-ras, N-ras) κωδικοποιούν την G-πρωτεΐνη, που είναι υπεύθυνη για τη μεταβίβαση ενδοκυτταρικών μηνυμάτων σε νεοπλασίες ωθήκης, είτε μέσω μεταλλάξεων του K-ras ογκογονιδίου, είτε με συνεργητική δράση με ορμόνες ή προϊόντα κλών γονιδίων. Επίσης, υπάρχει αυξημένη πρόδεση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, ιδιαίτερα στο H-ras DNA, σε νεοπλασματικούς ιστούς έναντι των φυσιολογικών. Επομένως, λόγω της ορμονικής υπερέκφρασης του H-ras και της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης P53 υπάρχει προδιάθεση στην ανάπτυξη νεοπλασιών της ωθήκης μετά από μια ιογενή επιβάρυνση ή από μετάλλαξη ενός πρωτοογκογονιδίου.

Μελέτες που εξέτασαν τόσο την έκφραση στον ιστό, όσο και τα επίπεδα στην κυκλοφορία του VEGF για παράδειγμα έχουν δείξει ότι αυτός ο αυξητικός παράγοντας είναι προγνωστικός της συνολικής επιβίωσης. Η παρατήρηση αυτή μαζί με τη δυνατότητα εκλεκτικής στόχευσης του VEGF (και του EGF) και των υποδοχέων τους έχει οδηγήσει πρόσφατα σε μία εποχή θεραπευτικών παραγόντων και καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών. Ο πρώτος ειδικός αντι-αγγειογενετικός παράγοντας που έχει λάβει έγκριση από το FDA για αντικαρκινική θεραπεία ήταν το bevacizumab, ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα με ισοτύπους του VEGF-A. Η έγκριση του παράγοντα αυτού προήλθε από την τεκμηρίωση μίας στατιστικώς σημαντικής βελτίωσης στη συνολική επιβίωση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι εκείνων που πήραν μόνο χημειοθεραπεία.

Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει επίσης σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, νεφρού και μαστού και έχουν αρχίσει ή σχεδιαστεί παρόμοιες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών, οι οποίες είτε έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, είτε όχι. Ωστόσο, το ενδιαφέρον για τον παράγοντα αυτό στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωθηκών έχει αυξηθεί μετά τις πρόσφατες παρουσιάσεις δύο ανοιχτών (open label) κλινικών δοκιμών του bevacizumab σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου ωθηκών. Η πρώτη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε από το Gynecologic Oncology Group, αξιολόγησε τη μονοθεραπεία με bevacizumab σε γυναίκες που είχαν λάβει έως 2 προηγούμενα σχήματα. Μεταξύ των 62 ασθενών, 11 (18%) πέτυχαν μία κλινική ανταπόκριση με σχεδόν 40% να είναι ελεύθερες νόσου σε 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή αιματολογική τοξικότητα και η σοβαρή μη αιτιολογική τοξικότητα ήταν περιορισμένη. Στη δεύτερη κλινική δοκιμή, το bevacizumab χορηγήθηκε με κυκλοφωσφαμίδη σε πολύ χαμηλή δόση (μετρονομική) σε 29 ασθενείς με υποτροπή καρκίνου ωθηκών⁶. Ανταποκρίσεις σημειώθηκαν σε 8 (28%) με σχεδόν 60% να είναι ελεύθερες νόσου σε 6 μήνες. Οι αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες ήταν περιορισμένες. Τα δεδομένα από αυτές τις βιολογικές θεραπείες είναι εντυπωσιακά, δεδομένης της απουσίας κυτταροτοξικής θεραπείας. Επιπλέον, η βιολογική δράση των παραγόντων αυτών καθιστά τις κλινικές δοκιμές σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μια νέα σημαντική οδό για την αντιμετώπιση του καρκίνου ωθηκών.

Αν η κλινική βελτίωση στο φορτίο της νόσου αποτελεί μια αναγνωρίσιμη εικόνα της αποτελεσματικότητας, σημαίνει η απουσία μείωσης του όγκου αναποτελεσματικότητα. Αυτό είναι ένα σημαντικό ερώτημα σχετικό με την έκβαση, το οποίο θα πρέπει να απαντηθεί, καθώς πολλοί από τους νέους βιολογικούς θεραπευτικούς παράγοντες που στοχεύουν σε ειδικές κυτταρικές οδούς ή αυξητικούς παράγοντες έχουν κυτταροστατικές δράσεις. Η αποτελεσματικότητά τους, ωστόσο, μπορεί να μετρηθεί με μεταβολές της αιμάτωσης, οι οποίες δεν είναι εύκολα ορατές μέσω της συμβατικής απεικόνισης. Με τη χρήση της συμβατικής τεχνολογίας για τον προσδιορισμό της κλινικής ανταπόκρισης υπάρχει η ανησυχία για την απόρριψη ενός δυναμικώς σημαντικού παράγοντα, ο οποίος μπορεί να επηρεάζει έναν στόχο, αλλά ειδικό, όχι κρίσιμο για την αύξηση του καρκίνου.

Έτσι, σήμερα το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στη δημιουργική απεικόνιση και στην ανακάλυψη βιολογικών δεικτών, που επικεντρώνονται ειδικά στους μηχανισμούς που μεταβάλλονται από τη βιολογική θεραπεία. Για παράδειγμα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συστηματική έγκριση του VEGF θα οδηγήσει σε επιστράτευση προερχόμενων από

την περιφέρεια (μυελός των οστών) προδρομικών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Αυτά μπορούν να αναγνωριστούν φαινοτυπικώς στην περιφερική κυκλοφορία μέσω ειδικών κυτταρικών δεικτών. Η στοχευμένη στον VEGF θεραπεία, είτε στο μόριο αυτό καθαυτό, είτε στον υποδοχέα του, μπορεί να επηρεάσει την περιφερική επιστράτευση των κυττάρων αυτών. Με τον τρόπο αυτό το επίπεδο των προδρομικών ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να αποτελεί «βιολογικό δείκτη» της τοπικής δράσης. Η απόδειξη της αρχής έχει ανακοινωθεί σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων καρκίνου ωοθηκών^{7,8}. Οι μελλοντικές μελέτες θα εξετάσουν τις δοκιμασίες αυτές και άλλες (όπως τα ελεύθερα κυττάρων νουκλεϊκά οξέα στην κυκλοφορία) για τον προσδιορισμό της τροποποίησης της δόσης και του στόχου στην αντικαρκινική θεραπεία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αξιολόγηση της προοπτικής των νέων αντι-αγγειογενετικών παραγόντων, όπως των κυτταροτοξικών (χημειοθεραπευτικών) φαρμάκων, απαιτεί συστηματική κλινική μελέτη. Ωστόσο, όπως με το ζήτημα της απεικόνισης, ο καθορισμός της «ανταπόκρισης» χρειάζεται να γίνει περισσότερο δημιουργικός και προσαρμοσμένος σε ό,τι στοχεύει το φάρμακο. Οι παραδοσιακοί σχεδιασμοί κλινικής μελέτης ασφαλώς δεν είναι αρκετά ισχυροί για να παράσχουν ένα σαφές σήμα της δυνητικής αποτελεσματικότητας. Για παράδειγμα, εγκαινιάζονται νέοι στατιστικοί σχεδιασμοί, που θα ενσωματώνουν την ταυτόχρονη αξιολόγηση παραγόντων με παρόμοια αλλά διαφορετικά προφίλ, που αντιστοιχίζονται στα προφίλ των όγκων συγκεκριμένων ασθενών, ώστε να επιτρέψουν τη στρατολόγηση περισσότερων ασθενών οι οποίοι θα λάβουν παράγοντες που είναι περισσότερο πιθανό να είναι αποτελεσματικοί σε αυτούς. Επιπλέον, νέοι προσαρμοστικοί σχεδιασμοί επιτρέπουν τροποποιήσεις σε πραγματικό χρόνο της τυχαιοποίησης με βάση τα αποτελέσματα προηγούμενων ασθενών, αυξάνοντας την πιθανότητα επίτευξης ενός στατιστικού τελικού σημείου με τον ταχύτερο δυνατό τρόπο.

Αυτή είναι μία συναρπαστική εποχή στον κόσμο της θεραπευτικής του καρκίνου, καθώς η προοπτική για νέους παράγοντες και στρατηγικές στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών δεν ήταν ποτέ περισσότερο ελπιδοφόρα.

Απαιτούνται πρόοδοι στην απεικόνιση, στην ανάπτυξη βιολογικών δεικτών και στο στατιστικό σχεδιασμό, οι οποίες θα συμβαδίζουν με την ανακάλυψη των φαρμάκων και θα προσδιορίζουν αποτελεσματικά ποιος παράγοντας ή παράγοντες θα πρέπει να αποτελέσουν την επόμενη «καθιερωμένη θεραπεία».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γ. Κρεατσά: Σύγχρονη Μαιευτική Γυναικολογία.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis, therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-1186.
3. Bergers G, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003; 111:1287-1295.
4. Cooper BC, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels, significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3193-3197.
5. Hurvitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
6. Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer, a Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23, Abstract # 5009.
7. Garcia A, et al. Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (Mctx) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma. A California Cancer Consortium Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23, Abstract # 5000.
8. Willett CG, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10:145-147. Erratum in, *Nat Med* 2004; 10:649.
9. Asahara T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85:221-228.

Ευχαριστίες στην δίδα Αγλαΐα Σταυροθανασοπούλου. Αφιερώνεται στις γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών και στον καθημερινό τους αγώνα.