

Angiogénesis neoplásica

P. KHOSRAVI SHAHI, A. DEL CASTILLO RUEDA¹, G. PÉREZ MANGA

Servicios de Oncología Médica y ¹Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NEOPLASTIC ANGIOGENESIS

RESUMEN

La angiogénesis neoplásica es un proceso esencial en el crecimiento progresivo de las neoplasias, y en la producción de metástasis. La angiogénesis consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que conducen en último término al desarrollo de neovasos que aportan sangre a la masa tumoral. El VEGF tiene un papel primordial en la angiogénesis neoplásica, y por tanto es una importante diana en el tratamiento de las neoplasias. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humano, inhibe el VEGF, y podría mejorar el transporte de la quimioterapia a las masas tumorales. Los inhibidores multi-quinasas (sorafenib y sunitinib) son pequeñas moléculas de administración oral, que inhiben diferentes receptores (esenciales en la angiogénesis neoplásica), como VEGFR o PDGFR. Estos agentes son útiles en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, y están en investigación en muchos otros tumores.

PALABRAS CLAVES: Cáncer. VEGF. Bevacizumab. Sorafenib. Sunitinib.

ABSTRACT

Neoplastic angiogenesis is an essential process in the progressive growth of neoplasms and the production of metastasis. Angiogenesis consists of a series of linked and sequential steps that ultimately leads to the development of a neovascular blood supply to the tumor mass. VEGF has got an essential role in neoplastic angiogenesis, therefore it is an important target in the treatment of neoplasms. Bevacizumab, a humanized monoclonal antibody, inhibits VEGF, and may also improve the delivery of chemotherapy to the tumor mass. Multi-kinase inhibitors (sorafenib and sunitinib) are orally administered small-molecules, that inhibit different receptors (essentials in the neoplastic angiogenesis), such as the VEGFR or PDGFR. These agents are useful in the treatment of advanced renal-cell carcinoma, and are under investigation in several tumors.

KEY WORDS: Cancer. VEGF. Bevacizumab. Sorafenib. Sunitinib.

Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Angiogénesis neoplásica. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 366-369.

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a expensas de un lecho vascular preexistente. En este proceso las células endoteliales son las principales artífices. Dichas células constituyen una monocapa que tapizan el interior de la luz de los vasos sanguíneos, y que se encuentran en íntimo contacto con la lámina basal (matriz extracelular), que a su vez mantiene una relación estrecha con las células musculares lisas, los pericitos y el tejido conectivo circundante (1,2).

Inicialmente, todos los vasos sanguíneos se forman a partir de células progenitoras endoteliales mediante el proceso de vasculogénesis. Las células progenitoras endoteliales también participan en el crecimiento de vasos en tejidos isquémicos, malignos o inflamados del adulto. Un lecho vascular naciente se expande principalmente en forma de brotes, y madura hasta formar un sistema de vasos estables.

Las células endoteliales migran durante los brotes, y la matriz extracelular, que impide el colapso de los vasos, se rompe y su composición sufre alteraciones. La asociación entre los pericitos y las células musculares lisas con los vasos recién formados regula la proliferación de células endoteliales, así como su supervivencia, migración y diferenciación. También regula la ramificación vascular, el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular (3).

Además las células madre hematopoyéticas contribuyen a la angiogénesis mediante la diferenciación celular hacia plaquetas y leucocitos, responsables de la liberación de diversos factores angiogénicos.

La angiogénesis fisiológica es crucial para el desarrollo embrionario, el crecimiento y diferenciación en los niños, reparación de heridas, y funciones de reproducción, puesto que el crecimiento de los folículos ováricos y el desarrollo del cuerpo lúteo dependen directamente de la proliferación de nuevos vasos capilares.

Trabajo aceptado: 13 de marzo de 2008

La angiogénesis tumoral consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que llevan en último lugar a la formación de neovasos que suministran sangre y nutrientes a la masa tumoral. Por tanto, se trata de un proceso esencial tanto para el crecimiento del propio tumor como para el desarrollo de metástasis a distancia (diseminación hematológica). Las células neoplásicas, así como las células inmunes infiltrantes y/o las células de los tejidos sanos son capaces de secretar sustancias con actividad angiogénica. Cuando estos factores de crecimiento se unen a sus receptores específicos presentes en las células endoteliales, se favorece la proliferación, migración e invasión de las células endoteliales, con la consiguiente formación de los capilares sanguíneos.

En general está aceptado que ningún tumor sólido puede crecer por encima de un tamaño crítico de 1-2 mm o más de 10 millones de células sin un aporte vascular adecuado.

En la angiogénesis tumoral se dan dos fases separadas por el llamado "cambio angiogénico". Este proceso se produce cuando aparece un desequilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos, a favor de los factores proangiogénicos. La primera es una fase avascular, en la que los tumores alcanzan un diámetro inferior a 1-2 mm. Estos tumores permanecen latentes, ya que se encuentran en un estado de equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis. Algunos de estos pequeños tumores conseguirán pasar a una segunda fase (fase vascular), en la que el tumor crece de forma exponencial (4).

MECANISMOS REGULADORES DE LA ANGIOGÉNESIS TUMORAL

Son múltiples los procesos que regulan la angiogénesis, sin embargo se considera que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene un papel central en la angiogénesis tumoral (5).

Existen al menos cuatro miembros en la familia de VEGF (VEGF-A, B, C y D). El más importante de ellos es el VEGF-A, que consiste en una glicoproteína homodimérica básica de unión a la heparina de 45 kDa. El VEGF-A está formado por dos unidades idénticas. Esta sustancia actúa como molécula clave en la angiogénesis, puesto que estimula el crecimiento de las células endoteliales vasculares (Tabla I) (6).

La expresión del gen VEGF-A humano tiene como resultado la generación de cuatro especies moleculares que tiene 121, 165, 189 y 206 aminoácidos, respectivamente. El VEGF165 es

la especie molecular predominante, y es producida por una variedad de células normales y transformadas. Esta glicoproteína es capaz de unirse a receptores específicos como VEGFR-1 (estimulando la angiogénesis) y VEGFR-2. Además, está relacionada con otras moléculas como VEGF-B, C y D y PIGF.

El VEGF-B tiene un papel importante en la vasculogénesis, pero podría tener otras funciones como la activación de las enzimas que facilitan la invasión de las células endoteliales. El VEGF-C interviene en la linfangiogénesis, y más recientemente se le ha relacionado con la angiogénesis tumoral. La función de VEGF-D es menos conocida, pero esta molécula es capaz de inducir la angiogénesis *in vitro*.

La expresión de VEGF por los tumores está impulsada por muchos factores característicos, incluyendo la expresión de oncogenes y la hipoxia (7). Varios oncogenes son capaces de estimular la expresión de VEGF, como K-RAS, H-RAS y HER2. El gen supresor del tumor, p53 salvaje disminuye la transcripción génica de VEGF, y de esta forma tiende a inhibir el crecimiento neoplásico, sin embargo la proteína p53 mutada tiene una capacidad reducida de regular la transcripción de VEGF, lo que da lugar a que las células tumorales respondan menos a los agentes antiangiogénicos (8).

Por otra parte, la hipoxia resulta esencial en el proceso de la angiogénesis tumoral, puesto que la expresión del ARNm del VEGF se estimula rápida y reversiblemente por la exposición a una presión parcial de oxígeno baja, tanto en células normales como transformadas (9).

Se han identificado 3 tipos de receptores para el VEGF (VEGFR-1, 2 y 3) con distintas funciones biológicas. El VEGFR-1 y VEGFR-2 se localizan en las células endoteliales vasculares, en las células dentríticas y en determinadas células tumorales, mientras que el VEGFR-3 se halla en las células endoteliales linfáticas. De este modo, el VEGF interviene tanto en la regulación de la angiogénesis, como en la linfangiogénesis.

El proceso de la angiogénesis es muy complejo, puesto que en ello intervienen otros muchos factores de crecimiento como las angiopoyetinas (ANG-1 y ANG-2) (10), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (11).

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA: EL SISTEMA VEGF-RECEPTOR COMO DIANA TERAPÉUTICA

La importancia de la angiogénesis en el desarrollo tumoral, ha llevado a la creación de múltiples fármacos con actividad antiangiogénica, algunas de las cuales ya han demostrado su eficacia en el tratamiento oncológico tanto en monoterapia, como en su combinación con los esquemas de quimioterapia.

Entre estos fármacos antiangiogénicos cabe destacar bevacizumab, sorafenib y sunitinib (12) (Tabla II). Aunque, hay otros muchos fármacos antiangiogénicos en fase de investigación como ZD6474, AZD2171, AG-013736 o PTK787.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF que ha demostrado su eficacia en numerosos estudios

TABLA I

SUBTIPOS DE VEGF Y SUS FUNCIONES

Subtipo de VEGF	Mecanismo de acción
VEGF-A	Angiogénesis tumoral y fisiológica
VEGF-B	Vasculogénesis y activación de enzimas invasivas en células endoteliales
VEGF-C	Linfangiogénesis y angiogénesis tumoral
VEGF-D	Angiogénesis
VEGF-E	Mitosis de células endoteliales y angiogénesis

NOTA: VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular.

TABLA II

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

Agente	Vías de administración	Mecanismo de acción	Neoplasias
Bevacizumab	Intravenosa	Anticuerpo anti-VEGF	Cáncer colorrectal Cáncer de mama Cáncer de pulmón
Sunitinib	Oral	Inhibidor multi-kinasa: VEGFR, PDGFR	Cáncer renal GIST
Sorafenib	Oral	Inhibidor multi-kinasa: VEGFR, PDGFR, C-Kit, Raf	Cáncer renal Hepatocarcinoma

clínicos en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático en combinación con 5-fluoruracilo/leucovorin por vía intravenosa (13) o con 5-fluoruracilo/leucovorin/irinotecán intravenosos en primera línea del tratamiento. Este fármaco también resulta eficaz en el tratamiento de otras muchas neoplasias.

En el ensayo clínico fase III llevado a cabo por Hurwitz et al., (14) la combinación de bevacizumab al esquema de quimioterapia IFL (irinotecán, fluoruracilo en bolus y leucovorin), como primera línea de quimioterapia de cáncer de colon metastático, conllevó un aumento significativo en la supervivencia. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 20,3 meses en el grupo de la combinación con bevacizumab frente a 15,6 meses del grupo de IFL más placebo (*Hazard ratio* [HR] = 0,66; $p < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10,6 meses en la rama experimental frente a 6,2 meses de la rama control (HR = 0,54; $p < 0,001$).

Bevacizumab está siendo estudiado en otros muchos tumores sólidos como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, o cáncer renal metastático.

En un estudio reciente fase III la combinación de bevacizumab al esquema de quimioterapia estándar de Carboplatino-Paclitaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, ha demostrado un beneficio significativo en la SG (HR para la muerte = 0,79; $p = 0,003$). Sin embargo, esta combinación se asocia a un incremento de muertes tóxicas, sobre todo en forma de sangrados (4,4% en la rama experimental frente 0,7% en la rama control; $p < 0,001$) (15).

Generalmente los efectos secundarios de bevacizumab son

leves en la mayoría de los casos, pero en ocasiones pueden llegar a ser graves. Su efecto secundario más frecuente es la hipertensión arterial, y los más graves, que pueden llegar a comprometer la vida del paciente, son la perforación gastrointestinal (2-3%) y los eventos tromboembólicos tanto arteriales como venosos. Otros efectos secundarios propios del bevacizumab son: la proteinuria o el síndrome nefrótico, retrasos en la cicatrización de las heridas, el sangrado digestivo y otras hemorragias como la epistaxis o la hemoptisis (sobre todo en los ensayos clínicos de cáncer de pulmón no microcítico).

Diversos estudios de la combinación de Bevacizumab con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de mama metastático (CMM) han llevado a la aprobación de su uso en España. La combinación de bevacizumab con paclitaxel en CMM ha demostrado mejorar de forma significativa la SG y la SLP en primera línea de quimioterapia paliativa.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE TIROSIN-KINASAS

Otros dos nuevos fármacos antiangiogénicos de reciente introducción en el mercado son el sorafenib y el sunitinib, que a diferencia de bevacizumab, son inhibidores de tirosin-kinasas multidiaria de administración oral (16-18).

Sunitinib ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico fase III llevado a cabo en segunda línea de tumores del estroma gastrointestinal, más conocido como GIST, que habían progresado a dosis elevadas de imatinib o eran refractarios al mismo. En este estudio sunitinib demostró aumentar de forma significativa tanto el tiempo hasta la progresión tumoral (6,3 vs. 1,5 meses, $p < 0,0001$), como la SG con respecto al placebo ($p = 0,00674$). La tasa de respuesta parcial fue del 8% con sunitinib (19).

Este fármaco también es útil en el tratamiento del carcinoma de células renales metastáticos (20), y muy probablemente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo.

Sorafenib ha sido estudiado en diversos ensayos fase II y III en el tratamiento de carcinoma de células renales metastáticos, carcinoma hepatocelular, melanoma maligno y carcinoma no microcítico de pulmón (21,22).

Los efectos adversos de estos 2 inhibidores de tirosin-kinasas multidiaria son muy similares y generalmente manejables, como fatiga, diarrea, náuseas, estomatitis, dermatitis e hipertensión arterial.

Bibliografía

- Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? *Science* 2006; 312: 1171-5.
- Khosravi P. Angiogenesis y neoplasias. *An Med Interna* 2006; 23: 355-6.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 273-86.
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-10.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
- Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, et al. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000; 60: 203-12.
- Harris AL. Hypoxia—a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 38-47.
- Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727-39.
- Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-84.
- Shim WS, Ho IA, Wong PE. Angiopoietin: a TIE(d) Balance in Tumor Angiogenesis. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 655-65.
- Kumar R, Yoneda J, Bucana CD, et al. Regulation of distinct steps of

- angiogenesis by different angiogenic molecules. *Int J Oncol* 1998; 12: 749-57.
12. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145-7.
 13. Kabbinnar F, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus 5FU/leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
 14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
 15. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
 16. Sakamoto KM. SU-11248 SUGEN. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 1329-39.
 17. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471-8.
 18. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-37.
 19. Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1367-73.
 20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
 21. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.
 22. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 125-34.