

Mikrovaskulární denzita v lymfomech - hodnocení a klinický význam

Pavla Veselá¹, Zbyněk Tonar², Ludmila Boudová¹

¹ Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Plzni

² Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

SOUHRN

V posledních letech je u solidních nádorů i u lymfomů zaváděna do léčebných protokolů antiangiogenní terapie. To je jedním z důvodů, proč se podrobněji zkoumají parametry popisující nádorovou vaskularizaci, z nichž nejvýznamnější jsou mikrovaskulární denzita a imunohistochemická exprese VEGF (vascular endothelial growth factor) a jeho receptorů. Tento text shrnuje různé metody zjišťování mikrovaskulární denzity a prognostický vliv mikrovaskulární denzity u lymfomů.

Klíčová slova: mikrovaskulární denzita - lymfom - prognóza

Microvascular density in lymphomas - evaluation methods and clinical impact

SUMMARY

In recent years antiangiogenic therapy has become a part of treatment protocols of solid tumors as well as of lymphomas. This is why tumor vascularization has been explored, the most important parameters to describe it being the microvascular density and immunohistochemical assessment of the expression of VEGF (vascular endothelial growth factor) and of its receptors. This review summarizes various methods of assessment of the microvascular density and the prognostic impact of microvascular density in lymphomas.

Keywords: microvascular density - lymphoma - prognosis

Cesk Patol 2015; 51(2): 94 – 98

Nedílnou součástí nádorového růstu je aktivní angiogeneze v nádoru. Tento poznatek již začátkem sedmdesátých let popsal u solidních nádorů Folkman (1), dle něhož se prostou difúzí nádorová tkáň může živit jen do 1 - 2 mm in vivo a 2 - 4 mm in vitro. Pak je již zcela nutné vlastní cévní zásobení a tehdy dojde k tzv. angiogennímu přepnutí (angiogenní switch), kdy převáží angiogenní faktory nad antiangiogenními a dochází k novotvorbě cév. Hlavní příčinou spuštění tohoto procesu je tkáňová hypoxie. U hematologických malignit novotvorba cévních struktur probíhá podobně jako v jiných tkáních za pomoci dvou cest. Jednou z nich je vaskulogeneze, tj. migrace progenitorových endoteliálních buněk z kostní dřeně, které se následně diferencují do zralých endotelií. Tento způsob je nezávislý na preexistujících cévách. Druhým mnohem významnějším způsobem je angiogeneze, odpovídající pučení již existujících cév s migrací zralých endoteliálních buněk (2). Hlavním spouštěcím faktorem je hypoxie, dále např. cytokiny či růstové faktory jako PDGF (platelet derived growth factor), či bFGF (basic fibroblast growth factor). Při hypoxii se uplatňuje von Hippel-Lindauův gen, který napomáhá stabilizaci a následnému transportu transkripčního faktoru HIF-1 alfa (hypoxia inducible factor alpha) do jádra, kde se váže se specifickou sekvencí HRE (hypoxia response element)

a tak stimuluje transkripci a navazující expresi VEGF (vascular endothelial growth factor), který je považován za hlavní angiogenní faktor. Jeho podtypy VEGF-A, VEGF-B a VEGF-E stimulují proliferaci a migraci endotelií a zvyšují cévní permeabilitu, zatímco VEGF-C a VEGF-D vedou k stimulaci lymfangiogeneze (2). VEGF není faktorem specifickým pro lymfatické uzliny s nádorem, nýbrž je exprimován i v normálních uzlinách (3,4). VEGF-A působí na endotel prostřednictvím receptorů VEGFR-1 (vascular endothelial growth factor receptor) a VEGFR-2 (5), které prostřednictvím své tyrosinkinázové aktivity spouštějí kaskádu intracelulárních informačních molekul („druhých posílů“). VEGFR-1 má pravděpodobně duální funkci a může se uplatňovat při podpoře, ale i útlumu angiogeneze, zatímco stimulace VEGFR-2 je považována za jednoznačně mitogenní faktor endotelií (6-9). Oba typy receptorů mohou být navíc v cílových tkáních tumoru zvýšeně externalizovány (up-regulace), což vede k vyšší senzitivitě na VEGF, nebo internalizovány (down-regulace), což snižuje odpověď na VEGF (6).

Nejrozšířenějším způsobem popisu míry angiogeneze v tkáni je mikrovaskulární denzita, o čemž svědčí mimo jiné více než 9000 publikací s heslem „microvessel density“ v databázi PubMed. Tato metoda je pro svou jednoduchost velmi oblíbená. Její aplikace a interpretace však má kromě výhod i některá omezení.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavla Veselá

Šiklův ústav patologie

Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel.: 377 402 294, fax: 377 402 634

e-mail: veselap@fnplzen.cz

MIKROVASKULÁRNÍ DENZITA

Mikrovaskulární denzita (MVD) je velmi často používána s cílem popsat intenzitu angiogeneze ve tkáních, nejčastěji nádorových. Pojmu mikrocévy (angl. microvessels) odpovídají nejdrobnější cévy, tedy arterioly, metarterioly, prekapiláry, vlastní kapi-