

Revisão / Review

Papel da célula endotelial em neoplasias malignas hematológicas

The role of endothelial cells in hematologic malignancies

Juliana Pereira¹Ana Luísa L. Pedroso-Meireles²Carla R. T. Godoy³Dalton A. F. Chamone⁴

A neoformação vascular constitui evento essencial para que ocorra o desenvolvimento humano. Nesta fase, o sistema vascular sofre expansão. Células endoteliais maduras (ECs) irão compor a parede dos vasos, enquanto células endoteliais oriundas da medula óssea (MO) migram para locais de neoformação vascular com subsequente diferenciação em células endoteliais maduras. Processos fisiológicos e patológicos como câncer têm a angiogênese como importante componente. Estudos correlacionam a angiogênese com a agressividade tumoral em alguns tipos de tumores incluindo hematológicos, o que ressalta a importância da terapia antiangiogênica como alvo de pesquisas cada vez mais profundas. Neste artigo de revisão enfocamos o papel da angiogênese nas neoplasias hematológicas com ênfase em possíveis alvos terapêuticos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):223-228.

Palavras-chave: Angiogênese; célula endotelial; neoplasia hematológica.

Introdução

Durante o desenvolvimento humano, elementos essenciais ao crescimento, como nutrientes e oxigênio, são consumidos continuamente. À medida que há divisão celular ainda na vida embrionária, o sistema vascular sofre expansão para garantir o aporte destas substâncias a todo o organismo em formação, em um processo denominado angiogênese.^{1,2,3} As células endoteliais maduras (ECs) que irão compor a parede dos vasos originam-se do mesoderma esplâncnico do embrião e posteriormente se diferenciam em estruturas vasculares nos diferentes tecidos e órgãos.⁴

A neoformação vascular é essencial não somente durante o desenvolvimento fetal, mas também no ciclo reprodutivo feminino, e tem seu papel de destaque no reparo tecidual. Durante muitos anos acreditou-se que o único mecanismo implicado no surgimento de um novo vaso em su-

porte ao crescimento e à recuperação de tecidos isquêmicos fossem a angiogênese e a miogênese vascular.²

Recentemente, a angiogênese foi definida como o surgimento de vasos sanguíneos originários de estruturas vasculares preexistentes, e Risau *et al* definiram um termo novo, denominado vasculogênese, caracterizado pelo recrutamento de células endoteliais oriundas da medula óssea (MO) a locais de neoformação vascular com subsequente diferenciação em células endoteliais maduras com intensa capacidade de proliferação local.⁵ Estas células com capacidade angiogênica e propriedades de angioblastos foram descritas pela primeira vez há oito anos e denominadas células endoteliais progenitoras (EPCs).^{1,6,7}

Dados experimentais mostraram que células endoteliais progenitoras (EPCs) oriundas da MO foram isoladas entre células mononucleares do sangue periférico e parecem ter tropismo por locais de neovascularização fisiológica ou

¹Médica da Disciplina e Serviço de Hematologia da Universidade de São Paulo – São Paulo-SP.

²Pesquisadora da Disciplina e Serviço de Hematologia da Universidade de São Paulo – São Paulo-SP.

³Biomédica do Laboratório de Imunopatologia do Serviço de Hematologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas – FMUSP São Paulo-SP

⁴Professor titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – FMUSP – São Paulo-SP.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo-SP.

Correspondência: Juliana Pereira

Laboratório de Imunopatologia

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 1º andar, Bloco 4, Sala 61 – Cerqueira César

05403-000 – São Paulo-SP – Brasil

Tel: (11)3061-5544 R.339; Fax (11)3085-2290

E-mail: drajulianapereira@uol.com.br

patológica, onde se diferenciam em ECs, podendo ser quantificadas.^{5,8,9} Tanto as ECs quanto as EPCs são raras na circulação sanguínea, perfazendo entre 0,01% e 0,0001% das células mononucleares periféricas.^{6,10}

Estudos recentes em animais e humanos sugerem que as EPCs melhoram a função de órgãos isquêmicos, possivelmente pela indução e modulação da vasculogênese e angiogênese em áreas de hipoxemia ou pela estimulação da reendotelização de vasos lesionados.⁹

Este processo é controlado por várias moléculas, sendo a família do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) e seus receptores os principais mediadores.^{3,6,11} Múltiplos fatores e vias de sinalização são críticos para o processo de crescimento e maturação dos capilares recém-formados.³

Angiogênese neoplásica

Muitos processos fisiológicos e patológicos, como a cicatrização, a inflamação crônica e o câncer, têm a angiogênese como importante componente.¹²

O crescimento de tumores sólidos depende da sua capacidade de adquirir, dentre outras coisas, suprimento sanguíneo adequado.^{4,13} As células não sobrevivem se perdem capacidade de receber oxigênio e nutrientes ou se estão incapacitadas de liberar moléculas tóxicas.⁴

O oxigênio pode ser difundido por capilares a uma distância de 150 μ m a 200 μ m. Se as células neoplásicas estão mais distantes e não alcançam estes vasos, morrem.⁴ A angiogênese é, portanto, essencial para o crescimento tumoral e para a ocorrência de metástases.¹⁴ Sua extensão é determinada pelo balanço entre moléculas reguladoras positivas e negativas liberadas por células vizinhas e pelas próprias células tumorais no ambiente tecidual neoplásico, podendo afe-

tar a composição genética das células do hospedeiro dentro da extensão tumoral.⁴ (Figura 1)

O crescimento tumoral ocorre em duas fases, a avascular e a vascular. O tecido tumoral possui potencial angiogênico e seu crescimento, invasão e metástase são angiogênico-dependentes. Vajkoczy *et al* investigaram o mecanismo de tropismo e incorporação das EPCs durante a neoformação vascular em um modelo tumoral usando EPCs de embriões de ratos como modelo experimental. Mostraram que as EPCs mantêm sua capacidade de contribuir para a angiogênese tumoral na vida adulta.¹⁵ Outros achados recentes em modelos experimentais mostraram ainda que somente tumores avançados com alta heterogeneidade e capacidade proliferativa recrutam EPCs para neoformação vascular. Surpreendentemente, durante o processo de crescimento progressivo tumoral, as células endoteliais adquirem novas características e secretam citocinas CC, um grupo de quimioatrativos com cistinas adjacentes que estimulam a neovascularização de forma autócrina e endócrina.¹⁶ Além disso, EPCs derivadas da MO contribuem para o crescimento tumoral, fornecendo EPCs que diretamente se incorporam ao endotélio vascular do tumor.¹⁷ Hipóxia também pode mobilizar EPCs da MO da mesma forma que citocinas de origem hematopoética, como o GM-CSF (fator estimulador de colônia grânulo-monocítica). O crescimento de tumores malignos resulta em hipóxia tecidual e pode assim mobilizar ECs de forma parácrina e contribuir para o surgimento de novos vasos.^{15,16,18}

A ativação da angiogênese sanguínea e linfática, juntamente com respostas inflamatórias e imunossuprimidas na ocasião, promovem migração, invasão e, portanto, iniciação do processo metastático de tumores sólidos.^{17,19} Com isso, o aumento da angiogênese demonstra ser um importante fator de prognóstico em muitas neoplasias.²⁰

Câncer

A anormalidade fundamental necessária para o desenvolvimento do câncer é a contínua proliferação desordenada das células comprometidas. Em vez de responderem apropriadamente aos sinais que controlam o comportamento celular normal, as células neoplásicas crescem e dividem-se de forma descontrolada, invadindo os tecidos normais adjacentes e, por fim, espalham-se à distância (metástase). A perda generalizada do controle do crescimento exibido por estas células é o resultado final de anormalidades acumuladas em múltiplos sistemas reguladores do crescimento e se reflete em muitos aspectos do comportamento celular que distinguem as células neoplásicas de suas equivalentes normais.²¹

A questão mais importante na patologia do câncer é distinguir a resposta de neoplasias benignas

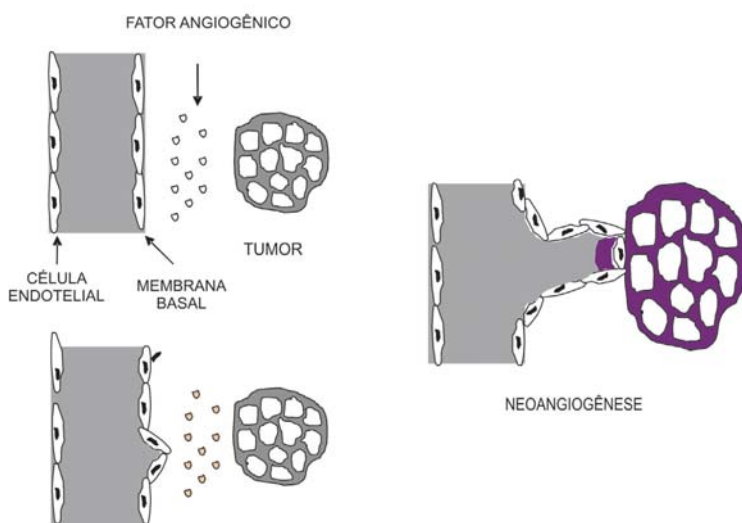


Figura 1. Angiogênese

nas e malignas. Ambas são classificadas de acordo com o tipo de célula da qual se origina. A maioria pertence ao grupo de carcinoma, sarcoma e leucemia ou linfoma.²¹

Os carcinomas, que incluem aproximadamente 90% das neoplasias, são neoplasias das células epiteliais. Os sarcomas, raros em humanos, são tumores sólidos de tecido conjuntivo, músculo, osso, cartilagem e tecido fibroso. As leucemias e os linfomas, que representam 8% dos tumores malignos em humanos, originam-se de células da linhagem hematopoética e do sistema imune, respectivamente.^{21,22}

O desenvolvimento do câncer é um processo de múltiplos passos envolvendo mutações e seleção de células com capacidade de proliferação, sobrevivência, invasão e metastatização. O primeiro passo nesse processo, a tumorigênese, resulta de alteração genética em uma única célula, promotora de proliferação anormal. Esta proliferação aumenta o número desta população de células denominada de clone, formando o tumor, que permanece progredindo, adquirindo mutações adicionais.²¹

Os carcinógenos têm sido identificados por estudos experimentais com animais e análise epidemiológica da frequência de câncer em populações humanas. A radiação e muitos outros carcinógenos atuam danificando o DNA e induzindo mutações. Estes agentes são tidos como iniciadores que levam ao desenvolvimento neoplásico.²¹

Os oncogenes são genes capazes de induzir a transformação celular, fornecendo as primeiras informações sobre as bases moleculares do câncer. Alguns dos oncogenes identificados em tumores humanos são homólogos de oncogenes que foram caracterizados previamente em retrovírus, ao passo que outros são novos oncogenes descobertos primeiramente em humanos.^{21,22}

Os genes supressores tumorais representam o lado oposto do controle do crescimento celular, inibindo a proliferação celular e o desenvolvimento de neoplasia. Em muitos tumores, esses genes são perdidos ou inativados, implicando a perda da regulação negativa da proliferação celular, contribuindo para o crescimento anormal de células tumorais.²¹

Papel da célula endotelial em doenças onco-hematológicas

O aumento da angiogênese demonstrou ser um fator de prognóstico importante em tumores sólidos. Em onco-hematologia, foi associado à síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA) e mieloma múltiplo (MM). Recentemente, o aumento de células endoteliais circulantes como marcador indireto da angiogênese foi associado ao câncer de mama e a linfoma não-Hodgkin (LNH).^{20,23,24}

No MM, as células neoplásicas são diretamente reguladas por fatores do microambiente medular. A neoangiogênese é considerada importante na sua patogênese e progressão. Ocorre aumento da densidade microvascular na MO

induzida por VEGF secretado pelas células do MM e do estroma medular. A produção do VEGF decorre de estímulo direto da IL-6 produzida por células do estroma, proporcionando a sobrevivência dos plasmócitos neoplásicos. O VEGF também atua de forma recíproca estimulando a produção de IL-6 e o crescimento tumoral diretamente.²⁴

O aumento da densidade vascular foi demonstrado também na SMD, uma doença clonal caracterizada por hematopoese ineficaz resultando em citopenia periférica refratária. Durante o curso desta doença, a diferenciação das células precursoras hematopoéticas torna-se progressivamente desordenada, terminando por transformar-se em leucemia aguda.²⁰

As ECs e as EPCs estão significativamente aumentadas nas SMD quando comparadas com o grupo controle ($p < 0.0001$); porém sem diferença entre os vários subtipos da classificação French--American-British (FAB) e sem impacto na sobrevivência de acordo com o International Prognostic Scoring System (IPSS). Estes dados sugerem possível envolvimento da angiogênese na patogênese da SMD.²⁰

Na LMA há evidências de que ECs desempenham papel importante na neovascularização e crescimento do tumor. Um estudo demonstrou elevação substancial destas células endoteliais em pacientes com LMA em comparação ao grupo controle.²³

O impacto do aumento de VEGF no curso da LMC ainda é desconhecido, porém relatos recentes mostram que pacientes com LMC apresentam maior densidade vascular quando comparados com o grupo controle, sendo que, na fase blástica, esse aumento é maior que na fase crônica.^{25,26}

As células linfóides da leucemia linfóide crônica (LLC) podem acumular-se *in vivo* e permanecer na fase G0/G1 do ciclo celular indefinidamente, porém morrem rapidamente por apoptose *in vitro* na ausência de determinados fatores humorais e celulares presentes *in vivo*. Células endoteliais podem prolongar a viabilidade destas células B. A forma dimérica de IL-6 produzida pelas ECs impede que células da LLC-B entrem em apoptose em cultura com taxa de redução de até 50% quando comparado ao grupo controle.²⁷

Dentre as doenças linfoproliferativas, o LNH é um grupo de neoplasia com diferente grau de agressividade, com diferente capacidade de progressão. Pesquisadores têm correlacionado grau de agressividade e angiogênese. Crivellato *et al* encontraram resultados sugerindo que o processo intrínseco de proliferação da célula endotelial e a formação vascular do estroma linfomatoso variam de acordo com o grau de malignidade tumoral. Estes achados ressaltam a importância que a terapia antiangiogênica pode representar.^{28, 29}

Drogas antiangiogênicas

A transformação maligna requer a geração de um microambiente fértil onde as células tumorais proliferem. Este

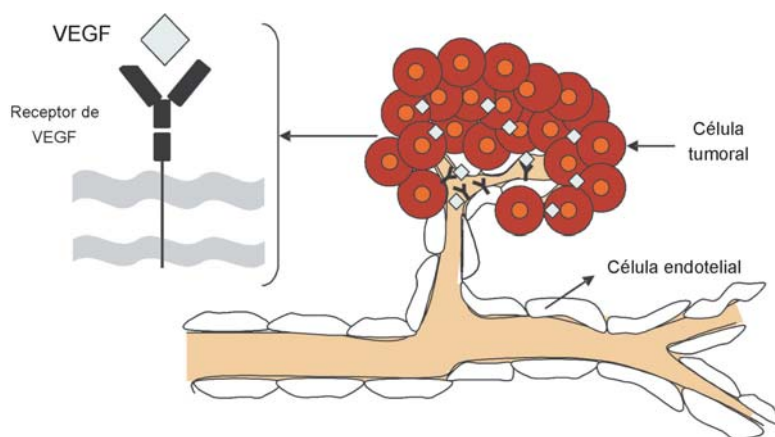


Figura 2. Ação do VEGF na neoformação vascular tumoral.

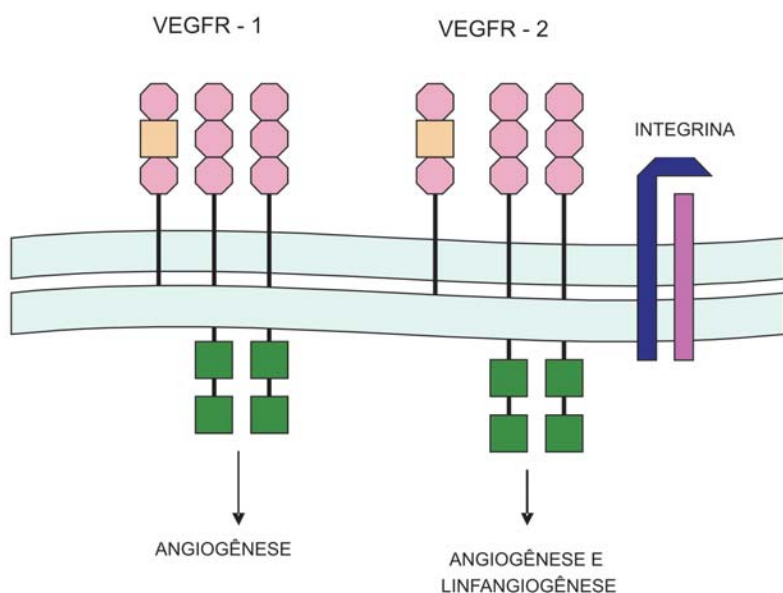


Figura 3. Ação do VEGFR-1 e VEGFR-2

microambiente é composto por um sistema complexo de células estromais e vasos neoformados. As células endoteliais contribuem para a angiogênese tumoral, que surge da ramificação de vasos vizinhos ao tecido neoplásico em formação²⁹ (Figura 2). Fatores angiogênicos associados às proteínas da matriz extracelular, fibronectina e colágeno promovem a diferenciação das células endoteliais progenitoras circulantes (CEPCs). As CEPCs expressam receptores para o fator de crescimento vascular de células endoteliais (VEGFR-1 e VEGFR-2) que, quando estimulados, levam à diferenciação em endotélio tumoral funcional³⁰ (Figura 3).

A mobilização das células hematopoéticas pró-angiogênicas originárias da MO é um processo dinâmico que

requer a ativação de metaloproteinasas mediada por fatores angiogênicos, especialmente a metaloproteinase MM9, que promove liberação de um ligante solúvel KIT (sKIT). O sKIT tem a função de promover a proliferação e mobilização das EPCs e células hematopoéticas dentro do microambiente medular e, posteriormente, capacitando-as para atingir a circulação periférica.³⁰

Vários pesquisadores procuram por terapias antitumorais que tenham como alvo as EPCs ou células hematopoéticas pró-angiogênicas. Uma possível opção seria promover diretamente o bloqueio do VEGFR, impedindo a mobilização e o recrutamento destas células para a neovascularização tumoral. Outra via poderia ser a capacitação das EPCs e das células hematopoéticas pró-angiogênicas para liberação de toxinas dentro do tumor após sua migração e adesão vascular, causando toxicidade local.³⁰

Estudos adicionais precisam ser desenvolvidos para identificar quais subtipos tumorais são mais dependentes das células endoteliais para o seu crescimento. Sabe-se atualmente que, dentre as neoplasias hematopoéticas, os linfomas dependem da mobilização e da incorporação funcional das EPCs na neovascularização tumoral para o seu crescimento.³⁰

Várias drogas têm sido estudadas como terapia antiangiogênica. Diferentes inibidores diretos e indiretos do receptor de VEGF estão sob investigação para o tratamento de tumores sólidos e neoplasias hematológicas. O objetivo seria bloquear a via de sinalização do VEGF/VEGFR por competitividade (ex. agentes biológicos, anticorpos anti-VEGF/VEGFR e inibidores de transcrição do VEGF). O primeiro estudo que documentou o bloqueio do VEGF por um anticorpo monoclonal

(AcMo) suprimindo a angiogênese e o crescimento tumoral *in vivo* foi feito utilizando a linhagem celular do glioblastoma. Recentemente, o efeito antitumoral da inativação do VEGF também *in vivo* foi identificado em modelo de insulinoma murino.³¹

O resultado mais bem sucedido como terapia antiangiogênica direcionada ao VEGF tem sido com o uso do AcMo humanizado bevacizumabe (Avastin®) aceito pelo FDA como terapia de primeira linha para câncer colorretal metastático, em fevereiro de 2004. Pacientes com câncer de células renais também apresentaram maior tempo de progressão de doença com o uso da medicação. Outros resultados promissores foram observados em tumores pancreá-

ticos, carcinoma de mama e pulmonar não de pequenas células associado a outros quimioterápicos. O bevacizumab age indiretamente reduzindo o número de EPCs no organismo.³¹

Dentre as neoplasias hematológicas, este AcMo tem sido testado em pacientes com MM refratário ou recidivado (com ou sem a talidomida), LMC em crise blástica, SMD e LNH de alto grau recidivado ou refratário.³¹

O PTK787/ZK222584 (Novartis Pharmaceuticals) tem sido testado em estudos fase 1 juntamente com o mesilato de imatinibe (Glivec®) na LMA e LMC em crise blástica, em estudos fase 2 na MDS primária ou secundária, e fase 1 no MM. Este agente inibe a tirosina quinase é disponível para administração por via oral e se liga aos sítios de ligação de ATP dos VEGFRs. No MM, esta droga atua diretamente nos plasmócitos neoplásicos, inibindo o crescimento e a migração celular induzida pelo VEGF, além de inibir o crescimento celular induzido por IL-6 dentro do microambiente medular.³¹

Outros inibidores do VEGF têm sido descritos. O GW654652 indazolympirimidina é um potente inibidor de VEGF. Em MM atua diretamente nas células tumorais e no microambiente medular, levando à redução da capacidade de migração dos plasmócitos tumorais, incluindo os casos resistentes à terapia convencional. Possui também ação inibitória sobre a IL-6 e acredita-se que sua ação não seja removida após a interrupção da terapia.³¹

A talidomida está incluída no grupo de drogas que age diretamente sobre as células endoteliais. Por sua capacidade antiangiogênica, a mesma tem sido usada em casos de MM refratário e/ou resistente com resposta em até um terço dos casos.³¹

Uma série de medicamentos imunomoduladores tem sido testada. O mecanismo de ação varia de co-estimuladores de células T, estimulantes da imunidade humoral mediada por IFN- α e IL-2, além da potencialização da toxicidade das células NK. Este estudo subsidia o uso do imunomodulador CC-5013 (Revlimid®) em estudo fase 1 de escalonamento de dose para pacientes com MM refratário ou recidivado, com estabilização da doença em até 79% dos casos. Estudos fase 1 e 2 também têm sido conduzidos com o imunomodulador CC-4047 (Actimid®) para MM, com eventos adversos aceitáveis.³¹

O pentapeptídeo cíclico EMD 121974 (Cilengitide®) é classificado como terapia antitumoral no grupo de drogas inibidoras da via de sinalização endotelial integrina-específica com efeito inibitório. Seu uso tem sido testado em casos de LMA e LNH.³¹

O bortezomibe é um inibidor do proteossoma recentemente aceito pelo FDA para pacientes com MM em progressão após terapia específica. Induz apoptose e produção e secreção de citocinas inibitórias do crescimento e sobrevivência celular. Seu efeito antiangiogênico é outro potencial mecanismo de ação.³¹

Abstract

Vascular neof ormation is an essential event in the development of the human body. In this phase vascular networks undergo expansion. Mature endothelial cells constitute the structure of vessel walls so endothelial cells from bone marrow migrate to sites of vascular neof ormation with subsequent differentiation as mature endothelial cells (endothelial progenitor cells). Physiopathological and pathological processes such as cancer use angiogenesis as an important component for growth. Studies correlate angiogenesis with aggressive tumors for some types of tumors, including hematological malignancies, thereby highlighting the importance of anti-angiogenic therapy. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(3): 223-228.

Key words: Angiogenesis; endothelial cell; hematologic malignancies.

Referências Bibliográficas

1. Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med.* 2005;56:79-101.
2. Gupta K, Zhang J. Angiogenesis: a curse or cure? *Postgrad Med J.* 2005;81(954):236-42
3. Milkiewicz M, Ispanovic E, Doyle JL, Haas TL. Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(3):333-57.
4. Fidler IJ, Ellis LM. Neoplastic angiogenesis - not all blood vessels are created equal. *N Engl J Med.* 2004;351(3):215-6.
5. Rumpold H, Wolf D, Koeck R, Gunsilius E. Endothelial progenitor cells: a source for therapeutic vasculogenesis? *J Cell Mol Med.* 2004;8(4):509-18.
6. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevances. *J Cell Mol Med.* 2004;8(4):498-508.
7. Garmy-Susini B, Varner JA. Circulating endothelial progenitor cells. *Br J Cancer.* 2005;93(8):855-8
8. Murasawa S, Asahara T. Endothelial progenitor cells for vasculogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:36-42.
9. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: isolation and characterization. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13(5):201-6.
10. Khan SS, Solomon MA, McCoy Jr JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry Part B.* 2005;64B:1-8.
11. Costa C, Soares R, Schmitt E. Angiogenesis: now and then. *APMIS.* 2004;112(7-8):402-12.
12. Bian XW, Chen JH, Jiang XF, Bai JS, Wang QL, Zhang X. Angiogenesis as an immunopharmacologic target in inflammation and cancer. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(12):1537-47.
13. Neri D, Bicknell R. Tumor vascular targeting. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(6):436-46.
14. Wu JX, Xu BL, Huang WL. Research advancement of endogenous angiogenesis inhibitors. *Ai Zheng.* 2005;24(3):376-84.
15. Ribatti, D. The involvement of endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2004;8(3):294-300.
16. Hammerling GJ, Ganss R. Vascular integration of endothelial progenitors during multistep tumor progression. *Cell Cycle.* 2006;5(5):509-11.

17. Dutour A, Rigaud M. Tumor endothelial cells are targets for selective therapies: *in vitro* and *in vivo* models to evaluate antiangiogenic strategies. *Anticancer Res.* 2005;25(6B):3799-807.
18. Zammaretti P, Zisch AH. Adult 'endothelial progenitor cells'. Renewing vasculature. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(3):493-503.
19. Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(4):449-68.
20. Cortelezzi A, Fracchiolla NS, Mazzeo LM, Silvestris I, Pomati M, Somalvico F, *et al.* Endothelial precursors and mature endothelial cells are increased in the peripheral blood of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(9):1345-51.
21. Cooper GM. A Célula. Uma Abordagem Molecular. *Artmed.* 2ªEd.; 2001;633-74.
22. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. *Patologia. Estrutural e Funcional.* Guanabara Koogan. 6ª Ed.; 2000;233-295.
23. Wierzbowska A, Robak T, Krawczynska A, Wrzesien-Kus A, Pluta A, Cebula B *et al.* Circulating endothelial cells in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2005;75(6):492-7.
24. Zhang H, Vakil V, Braunstein M, Smith ELP, Maroney J, Chen L, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells in multiple myeloma: implications and significance. *Blood.* 2005;105(8):3286-94.
25. Verstovsek S, Kantarjian H, Manshour T, Cortes J, Giles FJ, Rogers A *et al.* Prognostic significance of cellular vascular endothelial growth factor expression in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002;99(6):2265-7.
26. Korkolopoulou P, Viniou N, Kavantzaz N, Patsouris E, Thymara I., Pavlopoulos PM *et al.* Clinicopathologic correlations of bone marrow angiogenesis in chronic myeloid leukemia: a morphometric study. *Leukemia.* 2003;17:89-97.
27. Perez-Atayde AR, Sallan SE, Tedrow U, Connors S, Allred E, Folkman J. Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Am J Pathol.* 1997;150(3):815-21.
28. Mancuso P, Burlini A, Pruneri G, Goldhirsch A, Martinelli G, Bertolini F. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood.* 2001;97(11):3658-61.
29. Crivellato E, Ribatti D. Aristotle: the first student of angiogenesis. *Leukemia.* 2006;20(7):1209-10.
30. Raffi S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer.* 2002;2(11):826-35.
31. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood.* 2005;105(4):1383-95.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 02/05/2007

Aceito: 19/02/2008