

# Mecanismele fundamentale ale metastazării și rezistenței la polichimioterapie în cancerul pulmonar

Ciprian Tomuleasa<sup>1,3</sup>, Gabriel Kacso<sup>2,3</sup>, Olga Soritau<sup>1</sup>, Sergiu Susman<sup>3</sup>, Bobe Petrushev<sup>3</sup>, Mihaela Aldea<sup>3</sup>, Rareș Buișă<sup>4</sup>, Alexandru Irimie<sup>3,5</sup>

1. Departamentul de Imunologie Tumorală, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca; 2. Departamentul de Radioterapie, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca; 3. Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; 4. Departamentul de Anatomie Patologică, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca; 5. Departamentul de Chirurgie, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

## REZUMAT

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de mortalitate oncologică în Uniunea Europeană și în Statele Unite ale Americii, reprezentând aproximativ o treime din numărul total de decese cauzate de afecțiunile oncologice. Cancerul pulmonar primar poate apărea în compartimentul central (bronșic) ori periferic (bronhiolo-alveolar), dar originea diferitelor subtipuri histologice este insuficient descrisă în literatura de specialitate. Cercetarea actuală în cancerologia generală este concentrată pe ipoteza „celulei stem tumorale”, datorită faptului că aceste celule sunt elemente centrale în homeostazia țesuturilor adulte. Deși implicațiile celulelor stem în oncogeneza pulmonară nu sunt clare, numeroase studii indică faptul că tumorile pulmonare maligne nu sunt rezultatul unei singure mutații, ci al unui proces multistep de modificări moleculare la nivelul nișei primordiale a celulelor stem, conducând în final la apariția procesului neoplazic. În prezentul referat general prezentăm cercetarea actuală de vârf la nivel internațional în domeniul biologiei celulei stem tumorale, cu accent special asupra oncogenezei toracice, metastazării și rezistenței la polichimioterapie.

**Cuvinte-cheie:** cancer pulmonar, celulă stem tumorală, metastazare și rezistență la terapia convențională

## ABSTRACT

**The fundamental mechanisms of metastatic spread and chemotherapy resistance in lung cancer**

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in the European Union and the United States, accounting for about one third of all cancer deaths. Primary lung cancer may arise from the central (bronchial) or peripheral (bronchiolo-alveolar) compartment of the lung, but the origins of the different histological types of primary lung tumours are not well understood and described in medical literature. Current investigation in the field of cancer research have focused on the "cancer stem cell" hypothesis as stem cells are believed to be crucial players in the homeostasis of all adult tissues. Even if the role of stem cells in lung carcinogenesis is not clear yet, numerous studies indicate that lung cancer is not the result of a sudden transforming event, but of a multistep process of molecular changes of the primordial stem cell niche, leading to the development of neoplasia. In the current review, we present state-of-the-art research in the field of lung stem cell biology, with a special emphasis on lung cancer emergence, development, metastasis and multidrug resistance.

**Keywords:** lung cancer, cancer stem cells, metastasis and resistance to conventional therapy

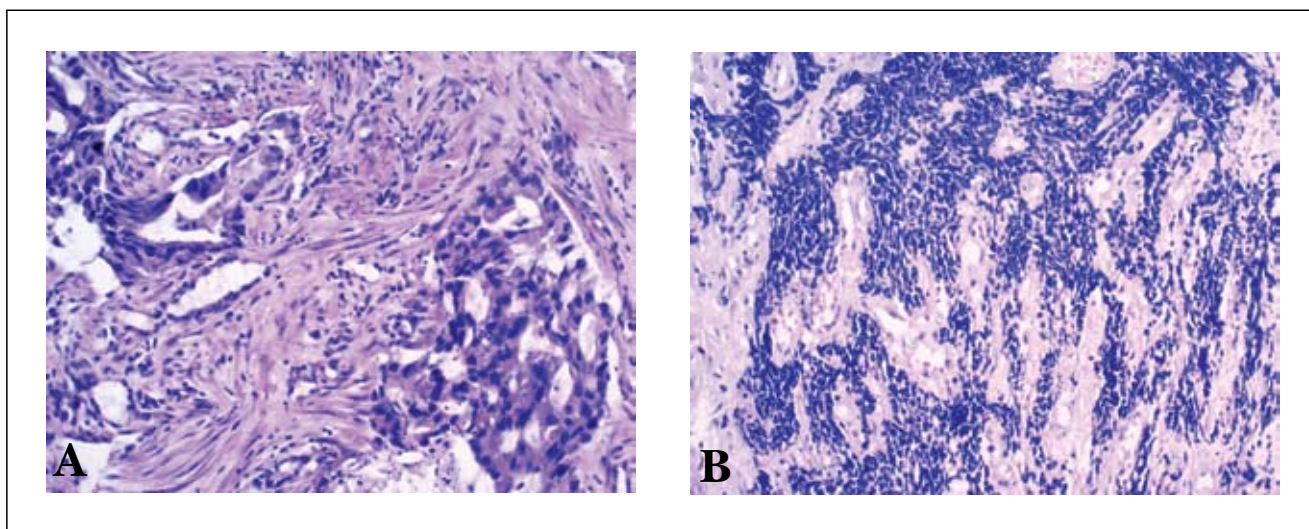
## Clinica și morfopatologia cancerelor pulmonare

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de mortalitate oncologică din lumea vestică, numărul de cazuri cuprinzând aproximativ o treime din numărul total de neoplazii maligne diagnosticate anual. Cel mai frecvent subtip histologic de cancer pulmonar este reprezentat de cancerul de tip non-small-cell, ce reprezintă aproximativ 85-90% din numărul total de tumori maligne pulmonare<sup>(1)</sup>. Dacă la începutul anilor '90 cancerul pulmonar cu celule mici (small cell) reprezenta 25% din numărul total de tumori pulmonare maligne diagnosticate, o analiză recent publicată de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) a confirmat această scădere a incidenței, cauza fiind multifactorială. Tumorile de tip small-cell sunt diagnosticate aproape în exclusivitate în cazul fumătorilor, al cărui număr a scăzut în ultimele trei decenii în Europa occidentală și SUA. În ciuda scăderii frecvenței, tumorile pulmonare rămân o cauză majoră de mortalitate și morbiditate, fiind foarte agresive din punct de vedere clinic și refractare la terapia oncologică standard<sup>(2)</sup>.

Diagnosticul de cancer pulmonar este stabilit de anatomo-patolog, conform definiției OMS din 2004, fiind o tumoare epitelială malignă, cu celule de dimensiuni mici, citoplasma puțin abundentă și margini celulare slab definite. Celulele pot fi rotunde, ovalare ori fusiforme, prezintă index mitotic ridicat și arii de necroză centrală. Principalele forme morfopatologice ale subtipului non-small-cell sunt carcinomul epidermoid pavimentos ori scuamos, adenocarcinomul, carcinomul nediferențiat cu celule mari și carcinomul adenoscuamos (figura 1)<sup>(3)</sup>.

La nivel internațional sunt acceptate două modalități de stadializare a cancerelor pulmonare: clasificare TNM (tumoră-nodul limfatic-metastază) și sistemul VALSG (Veterans Administration Lung Study Group) ce propune subtipurile de boală limitată și boală extinsă. Cel de-al doilea sistem a reprezentat principala clasificare în funcție de care se recomandă terapia standard. Conform acestui sistem, boala limitată reprezintă extensia până la nivelul hemitoracelui ipsilateral și cuprinderea maximum unui singur grup ganglionar limfatic (TNM stadiu I - IIIB).

**Figura 1. Diagnostic morfofopatologic de cancer pulmonar: A. Adenocarcinom pulmonar (x100); B. Cancer pulmonar cu celule mici (x100)**



Însă, această stadializare este ineficientă, deoarece pacienții ce sunt diagnosticați în stadiul incipient sunt tratați în același mod cu pacienții ce prezintă o invazie avansată locoregional și au un prognostic mai prost. Pacienții ce prezintă invazie în nodulii limfatici supraclaviculari ori efuzie pleurală izolată nu pot fi considerați în stadiul de boală limitată din cauza prognosticului rezervat. Conform stadializării TNM, supraviețuirea este direct corelată cu invazia tumorală ori a nodulilor limfatici sateliți, iar prognosticul pacienților cu efuzie pleurală, indiferent de citologie, este intermediar între stadiul incipient și cel avansat<sup>(46)</sup>.

Majoritatea pacienților diagnosticați cu cancer bronhopulmonar prezintă metastaze ce depășesc limitele anatomice ale peretelui toracic; chiar și în cazul celor cu boală limitată la un hemitorace există șanse mari ca unele celule maligne să fi migrat la nivelul nodulilor limfatici mediastinali. În acest scenariu, rolul chirurgiei este mult diminuat și poate fi considerată ca o opțiune terapeutică viabilă doar în cazul unui nodul tumoral periferic alături de chimioterapie. Acest tip de leziuni tumorale periferice sunt identificate într-un număr foarte mic de cazuri, fiind de obicei asimptomatice și identificate incidental prin diferite metode imagistice. Rezecția este realizată adeseori fără un diagnostic morfofopatologic preoperator, deși biopsia excizională rămâne o opțiune viabilă. În cazul unui diagnostic preoperator de cancer small-cell mediastinoscopia cervicală este indicată în stadializare, iar noduli pozitivi N2 ori N3 sunt corelați cu scăderea dramatică a beneficiilor rezecției chirurgicale. Chirurgia este reprezentată de lobectomie și disecția nodală mediastinală, superioară segmentectomiei din punct de vedere al supraviețuirii medii. Tratamentul oncologic va include de asemenea chimioterapia adjuvantă<sup>(7,8)</sup>.

Chimioterapia tumorilor de tip small-cell cuprinde combinația dintre ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină, alături de numeroși alți agenți cu acțiune citostatică, precum inhibitorii de topoizomerază I topotecan ori irinotecan. Administrarea de topotecan este asociată cu mielotoxicitate pronunțată în cazul unor doze de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/zi. Paclitaxel și diferite antraciline, precum amrubicina, sunt opțiuni terapeutice pentru tumorile recurente ori refractare la tratament. Subtipul non-small-cell cuprinde ca tratament de

linia a doua în cazurile avansate ori metastatice erlotinib, gefitinib, pemetrexed ori docetaxel, administrate în diferite combinații în funcție de heterogenitatea tumorii, statusul pacientului ori statusului mutație EGFR ori KRAS<sup>(9,11)</sup>.

#### **Ipoteza celulei stem tumorale în oncologie și pneumologie**

Caracterul heterogen al cancerelor a fost intuit de anatomopatologi de mai bine de un secol, datorită publicațiilor lui Rudolf Virchow, dar faptul că celulele tumorale imature se pot diferenția in vivo în progenitori mai puțin pluripotenți a fost demonstrat o dată cu dezvoltarea tehnicilor moderne de biologie moleculară, în anii '80. Primele teste funcționale în cazul celulelor tumorale progenitoare au fost publicate în urmă cu câteva decenii de Schlag și Flențje și implică dezvoltarea unor colonii de celule tumorale derivate din cancere în gel de agar<sup>(12,13)</sup>. Conceptul modern de celulă tumorală progenitoare rezistentă la chimioterapie este însă relativ nou în literatura de specialitate și oferă o explicație plauzibilă în cazul eșecului terapeutic al tumorilor maligne. Primele studii au fost publicate în 1997 și demonstrează faptul că o subpopulație mică de celule derivate din leucemia mieloidă acută, având un imunofenotip imatur, pot coloniza șoareci imunocompromiși NOD/SCID (non-obese diabetic severe combined immunodeficient nude mice) și determină apariția unor celule leucemice mai diferențiate, confirmând caracterul heterogen al acestei hemopatii maligne. Însă, marea majoritate a celulelor leucemice mature din punct de vedere imunofenotipic vor eșua în tentativa de a produce grefe xenogene la șoareci, confirmând astfel existența unei ierarhii tumorale. O mică subpopulație de celule CD34+CD38- va fi în consecință responsabilă pentru propagarea acestei hemopatii maligne<sup>(14)</sup>.

Acest nou concept este superior vechii teorii, conform căreia toate celulele ce formează o tumoră malignă au potențial egal de diviziune și invazie. Ambele modele sunt elaborate în urma unor observații pe populații mici de celule, iar principala diferență constă în abilitatea de izolare, bazată pe fenotipul de suprafață în cazul celulelor stem tumorale (CSC). În contrast, conform modelului stocastic, celulele tumorale capabile de a genera o tumoră sunt

guverna de timpi diferiți ai ciclului celular și îngreunează mult o posibilă identificare a subpopulației cu un potențial malign crescut.

La aproximativ un deceniu după izolarea inițială din leucemie, Al Hajj et al. demonstrează că noțiunea de CSC este valabilă și în cazul cancerului mamar, iar aceste raportări sunt urmate de articole similare, precum cancerul cerebral, colorectal, ORL, pancreatic, melanom ori hepatocarcinom<sup>(15,16)</sup>. Principala metodă de confirmare a statutului de CSC este colorația imunohistochimică prin exprimarea la suprafața membranelor a diferiți markeri, precum CD133, CXCR4, EpCAM ori CD44<sup>(17)</sup>. Pentru a dovedi că un anumit agent chimioterapeutic ori marker va favoriza selecția CSC, sunt necesare efectuarea unor teste de diluție in vivo (in vivo limiting dilution assays) atât în cazul fracției cu proprietăți stem-like, cât și în cazul celulelor tumorale mai diferențiate. Acesta este un pas foarte important, deoarece dacă doar 10% dintre celulele non-stem-like injectate subcutanat în șoareci imunocompromiși sunt într-adevăr celule maligne, iar restul populației reprezintă fibroblaști ori chiar progenitori hematopoietici, este foarte dificilă interpretarea rezultatelor. Principalul scop al diluțiilor in vivo este estimarea frecvenței de celule active stem-like.

Însă principala metodă de identificare a CSC este reprezentată de exprimarea imunofenotipică a unor markeri specifici atât de celulele izolate din tumoarea primară, cât și de următoarele 5 generații de celule transplantate in vivo în animale de laborator, în special șoareci sever imunocompromiși non-obezi diabetici NOD/SCID. Chiar dacă aceasta nu este o metodă cu o specificitate 100%, reprezintă totuși standardul de aur în acest domeniu de cercetare. Procentajul de celule stem-like variază însă în funcție de tipul histologic al tumorii și chiar în funcție de tratamentul primit de pacient în decursul evoluției infirmității sale.

Starea fiziologică a unei celule stem normale este cea de quiescență, celula aflându-se în G0. Dar, în urma diferitelor semne primite din mediul înconjurător, este declanșată diviziunea asimetrică care generează atât o celulă stem identică (self-renewal), cât și un progenitor cu plasticitatea scăzută. Acest progenitor se va divide în continuare asimetric și va forma compartimentul transit amplifying cell, care la rândul său generează în final celulele diferențiate, specializate. Începând cu etapa finală a stării de blastocist în embriogeneză și histologie, sincronizarea cât mai exactă dintre autoreînnoire (self-renewal) și reglarea stării de pluripotență este importantă în funcționarea cât mai eficientă a celulei stem și în eliminarea sușelor cu potențial teratogen<sup>(18)</sup>.

În contrast cu celulele stem normale, progenitorii tumorali vor suferi alterări genomice ce permit evitarea punctelor de control al ciclului celular și astfel pot dobândi potențial proliferativ crescut, inhibiție de contact și rezistență la apoptoză. Aceste proprietăți noi sunt dobândite în tandem cu schimbarea micromediului înconjurător ce va permite sușei tumorale să prolifereze pentru a forma o masă tumorală compactă, concept ce implică faptul că plasticitatea celulei stem tumorale este reglată prin intermediul a numeroși factori de creștere autocrini, cu abilitatea de a induce modificări ale secvenței ADN ori de a induce gene-silencing prin intermediul metilării ori modificării structurii cromatinei. Acestor factori intrinseci li se adaugă bineînțeles și efectul unor citochine externe, secretate de nișa tumorală<sup>(19)</sup>.

Perturbarea balanței în ceea ce privește reglarea genelor responsabile de self-renewal și diferențierea aberantă reprezintă o caracteristică importantă a neoplaziilor, dar totuși mitoza necontrolată a unei celule stem nu este destul pentru a determina apariția cancerului. Astfel, celula stem proto-oncogenă, aflată în faza proliferativă, va avea cel puțin încă o mutație genetică ce îi activează programul anti-diferențiere. Această mutație este legată de activarea unei oncogene sau de inactivarea unei gene supresoare tumorale, urmată de traiectoria către continuarea procesului de mutagenază, ce va asigura amplificarea clonei și progresia bolii. În cadrul procesului de malignizare a celulei sușă fiziologice, în prima etapă are loc o mutație punctiformă la nivelul unui progenitor. Pentru a determina o celulă stem să se dividă, este necesară exprimarea unor anumite gene stem-like și inhibarea genelor pro-diferențiere. În cazul unei celule progenitoare aflate în cadrul fazei de diviziune mitotică, unele dintre genele stem-like pot fi inactive, iar unele gene specifice unui lineaj pot fi exprimate. Însă statusul clasic de self-renewal al sușei este definit de expresia a trei factori de transcripție identificați inițial la celulele stem embrionare, fără a avea o legătură directă cu pluripotența. Acești factori sunt Oct<sup>3/4</sup>, Nanog și SOX2. Alte gene implicate în procesul de self-renewal, în afară de cele trei elemente cheie, sunt Stella, FGF4 (fibroblast growth factor 4), BMP4 (bone morphogenic protein 4), STAT 3 (signal transducer and activation of transcription), UTF1 și Rex1. Diferite combinații în ceea ce privește exprimarea tuturor sau a mării majorități a markerilor menționați sunt prezente în majoritatea neoplaziilor, deși se cunosc foarte puține detalii în ceea ce privește relațiile de feedback între aceste căi de semnalizare<sup>(20,21)</sup>.

O majoritate de agenți mutageni, precum fumatul, au fost demonstrați ca reprezentând un risc pentru apariția cancerului și vor perturba echilibrul nișei și homeostazia locală, adțional inducând modificări la nivelul ADN-ului sușei. Progenitorii ce prezintă leziuni chiar punctiforme ale ADN pot rămâne în starea G0 în funcție de integritatea funcțională a legăturii cu matricea extracelulară înconjurătoare ori cu diferitele citochine prezente, secretate de nișă, astfel fiind accentuată expresia unor gene mutante, având consecințe în ceea ce privește diferențierea, apoptoza sau proliferarea celulară. O altă funcție a nișei tumorale este recrutarea activă a celulelor endoteliale și stromale aflate în circulația sistemică, esențială pentru dezvoltarea unui micromediu pro-angiogenic și facilitarea invaziei tumorale. O nișă normală poate evolua spre un statut proto-oncogen sau poate reprezenta prima modificare patologică în carcinogeneză, devenind o stare pre-neoplazică. Conceptul de nișă tumorală proto-oncogenă este cel mai bine ilustrat în cazul cancerului pulmonar, prin identificarea a diferite tipuri histologice de tumori corelate cu populații de CSC specifice fiecărui tip, precum populațiile de celule stem identificate în mucoasa bronhiolilor sau celule pulmonare neuroendocrine, considerate a fi la originea cancerului pulmonar cu celule mici. În mod similar este identificată o relație directă între progenitorii bazali ai căilor respiratorii proximale asociate cu modele murine de carcinom cu celule scuamoase. Adenocarcinomul bronșic central este deja cunoscut a fi originar din celulele stem tumorale aflate la nivelul joncțiunii ductelor bronhoalveolare din parenchimul pulmonar. Dar conceptul de nișă a celulei stem tumorale este unul recent și incomplet cunoscut din punct de vedere etiopatogenetic<sup>(22)</sup>.

Ipoteza existenței celulelor stem tumorale reprezintă un punct de răscruce în oncologia mondială. Această ipoteză unifică observațiile clinice și datele de laborator într-un singur model coerent al carcinogenezei. Spre deosebire de modelul clasic, unde toate celulele au potențial egal de a invada țesutul adiacent și de a metastaza la distanță, în conceptul modern se lansează presupunerea existenței unei populații mici de celule tumorale cu proprietăți tumorigenice intrinseci. Chimioterapia convențională poate elimina celulele diferențiate aflate în diviziune activă, dar este complet ineficientă în cazul celulelor sușă, aflate în stadiu G0. Aflate sub influența nișei tumorale, această populație are un avantaj evolutiv clar, comparativ cu echivalentul său mai diferențiat, evită ciclul celular normal și punctele de control ale proliferării și conduce în final la recăderea tumorii și metastazarea în alte organe. În concluzie, este necesară izolarea și identificarea corectă a CSC pentru a putea fi studiate în mod adecvat și a se elabora în viitor o terapie eficientă în oncologie și radioterapie.

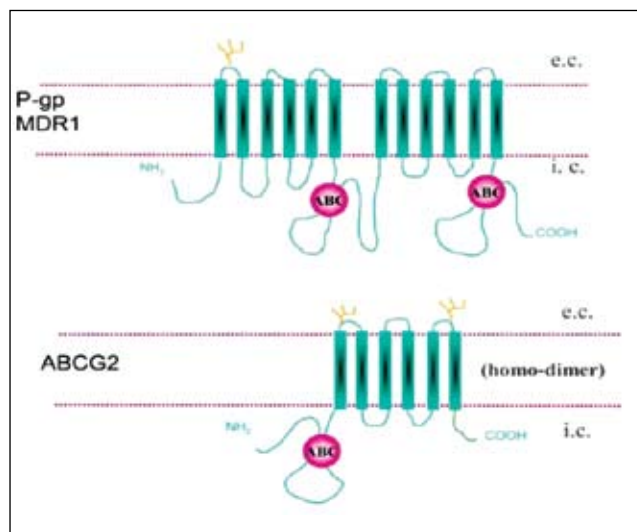
### Rezistența la terapia convențională

Proteinele ABC (ATP-binding cassette) sunt prezente în toate speciile de animale și plante și prezintă o structură stabilă, conservată filogenetic, formată din varii domenii transmembranare. La mamifere, proteinele ABC active prezintă cel puțin patru domenii transmembranare, formate la rândul lor dintr-un singur lanț polipeptidic (full transporters) sau din două subunități proteice cuplate (half-transporters). Transportorul multidrug ABC este format din glicoproteine membranare plasmatiche responsabile de rezistența la chimioterapie în cancer din cauza efluxului activ al citostaticului. Aceleași proteine de membrană au însă și un rol fiziologic foarte important în protecția organismului împotriva diverselor substanțe toxice și sunt prezente în special la nivelul membranei hematoencefalice și barierei sânge-testicul. Superfamilia de proteine ABC are trei subclase principale: MDR1 (P-glioproteina, ABCB1), proteina asociată rezistenței multidrug 1 (multidrug resistance associated protein 1 MRP1) și proteina ABCG2. În oncologie ultima este deosebit de importantă, fiind cunoscută în literatura de specialitate de asemenea ca placentă-specific ABC-transporter, ABCB breast cancer resistance protein, BCRP/mitoxantrone resistance protein sau MXR. MDR1 și MRP1 pot transporta o mare varietate de agenți hidrofobi, dar și diferite substanțe anionice la exteriorul celulei. Un rol deosebit îl are cea de-a treia clasă de proteine ABC, cunoscute sub numele de proteinele G2. Structura este formată din 5 domenii submembranare (figura 2). Activitatea sa este bazată pe formarea ciclului intermediar al reacției ATPazei, ce stă la baza degradării ATP în ADP, și energia folosită ulterior în transportul a diferiți compuși organici sau anorganici la exteriorul celulei. Supraexprimarea ABCG2 este observată în cazul mai multor linii de celule tumorale și le conferă astfel un fenotip rezistent la polichimioterapie. Această rezistență este conferită față de multipli compuși, precum mitoxantrone, metotrexat, topotecan, săruri de platină, flavopiridol ori diferite antracicline<sup>(23,24)</sup>.

### Metastazarea și tranziția epitelio-mezenchimală

Metastazarea reprezintă cea mai severă etapă în evoluția unei tumori maligne. Însă, din nefericire, deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese remarcabile în dezvoltarea unor noi terapii oncologice, stadiul IV ce coincide de obicei cu disemi-

Figura 2. Structura pompei de eflux ABCG2



narea la distanță a cancerului este încă de cele mai multe ori incurabil, iar tratamentul doar unul paliativ. În prezent, se consideră că metastazarea își are originile într-o celulă individuală ori un grup restrâns de celule care au avantaj evolutiv în comparație cu celelalte celule tumorale și au acumulat capacitatea de a coloniza organe la distanță. Invazia celulei tumorale din tumoarea primară în țesuturile adiacente este considerată etapă inițială a procesului metastatic în cazul tumorilor solide, mai ales în cazul carcinoamelor.

Tranziția epitelio-mezenchimală (TEM), un proces extrem de important în etapa inițială a embriogenezei, este asociată în oncologie cu achiziționarea unui fenotip invaziv. Importanța celulei stem tumorale în inițierea și menținerea creșterii tumorale este recent evidențiată în literatura medicală de specialitate datorită speculației conform căreia metastazarea este rezultatul modificării imunofenotipice a celulei stem tumorale ca răspuns la stresul oxidativ, crescând din nișă și acumularea unor proprietăți invazive și migratorii. TEM poate fi inițiată în mod specific de acea subpopulație de celule stem tumorale circulante, dar mecanismele exacte sunt încă insuficient cunoscute. În TEM, celulele epiteliale își pierd polaritatea, iar contactul intercelular este dramatic modificat datorită remodelării citoscheletului. Împreună cu pierderea adeziunii celulei epiteliale și modificările intracelulare menționate, apare exprimarea unui fenotip asemănător cu cel mezenchimal, împreună cu dezvoltarea unui comportament migrator, invaziv<sup>(25)</sup>. Din punct de vedere global, metastazarea este un fenomen foarte ineficient, deoarece doar o celulă la 10.000.000 este capabilă să îndeplinească cu succes toate etapele diseminării la distanță. Această ineficiență este cauzată în mare parte de necesitatea de a acumula mutații suplimentare pentru adaptarea la condițiile din afara nișei tumorale. Doar celulele stem tumorale au dinamica necesară acumulării acestor modificări genotipice și le permite să evolueze până în stadiul de celulă tumorală circulantă, recent identificată în special în ginecologia oncologică. Acest concept împarte subpopulația de celule stem tumorale în două categorii: celulele stabile, restante la nivelul nișei și celulele care pot circula liber în torentul sangvin ori limfatic și pot evita linia de apărare imunologică a organismului<sup>(26,27)</sup>.

## Concluzie

Cancerle pulmonare rămân principalele probleme de sănătate publică ale societății moderne din cauza diagnosticului tardiv, invaziei metastatice precoce și rezistenței la terapia convențională. În ciuda sensibilității inițiale la agenții citostatici ori la iradierea ionizantă, recăderea este aproape întotdeauna diagnosticată, conducând la o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 5% în tumorile de tip small-cell. Cancerle de tip non-small cell sunt mai puțin agresive și au o supraviețuire medie mai bună în cazurile diagnosticate precoce, în stadiul I ori II, datorită abordării multimodale ce combină chirurgia toracică cu chimioterapia oncologică adjuvantă.

Rolul celulelor stem este deosebit de important în ontogenia organismului adult. În perioada de dezvoltare embriologică, au capacitatea de diferențiere multipotentă și dau naștere diferitelor țesuturi componente ale sistemului respirator, urmând ca apoi să fie implicate în procesele de regenerare tisulară. Ipoteza existenței unei subpopulații de celule stem tumorale a fost lansată în urma observațiilor că țesutul neoplazic poate fi refăcut datorită unei fracții celulare cu proprietăți stem-like. Astfel, o tumoră poate fi considerată a fi un organ dezvoltat în mod aberant, format din celule tumorale cu potențial proliferativ nelimitat și rezistență intrinsecă la dozele terapeutice de chimio-radio-imunoterapie.

În prezentul referat general am expus principalele proprietăți ale cancerului bronhopulmonar, bazate pe ipoteza existenței subpopulației de celule stem tumorale și realizând legătura dintre organogeneză și cancerologia arborelui respirator. Datorită relevanței biologiei celulei stem tumorale în oncologia medicală, diagnosticului precoce și terapiei moleculare țintite, putem considera că cercetarea în acest domeniu este doar la început, având potențialul de a îmbunătăți indexul terapeutic al pacienților diagnosticați cu această maladie sau poate chiar spera în dezvoltarea unei viitoare abordări clinice cu intenție terapeutică.

## Bibliografie

- Coleman M.P., Forman D., Bryant H., Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377(9760):127-138.
- Govindan R., Page N., Morgensztern D., Changing epidemiology in small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539-4544.
- Klatt E.C., Robbins and Cotran atlas of pathology. Philadelphia: Editura Saunders Elsevier, 2006.
- Ignatius Ou S.H., Zell J.A., The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol* 2009; 4:300-310.
- Shepherd F.A., Crowley J., van Houtte P., The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1067-1077.
- Nair A., Klusmann M.J., Jageesveran K.H., Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics* 2011;31(1):215-238.
- Lee J.G., Cho B.C., Bae M.K., Thoracoscopic lobectomy is associated with superior compliance with adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;91(2):344-348.
- Petrella F., Rizzo S., Radice D., Predicting prolonged air leak after standard pulmonary lobectomy: Computed tomography assessment and risk factors stratification. *Surgeon* 2011; 9(2):72-77.
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C., Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432-1440.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-2388.
- Sünchcombe T.E., Baggstrom M.Q., Somaiah N., Summary of presentations from the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: focus on non-small cell lung cancer (2010). *J Thorac Oncol* 2011; 6(1):227-232.
- Rahman M., Deleyrolle L., Vedem-ai V., The cancer stem cell hypothesis: failures and pitfalls. *Neurosurgery* 2010; in press.
- Schlag P., Flentje D., Chemosensitivity testing of human neoplasms using the soft agar colony assay. *Cancer Treat Rev* 1984; 11 Suppl A:131-137.
- Steele J.P., Clutterbuck R.D., Powles R.L., Growth of human T-cell lineage acute leukemia in severe combined immunodeficiency (SCID) mice and non-obese diabetic SCID mice. *Blood* 1997; 90(5):2015-2019.
- Al-Hajj M., Cancer stem cells and oncology therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(1):61-64.
- Tomuleasa C., Soritau O., Rus Ciuca D., Isolation and characterization of hepatic cancer cells with stem-like properties from hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(1):61-67.
- Tomuleasa C., Soritau O., Rus-Ciudca D., Functional and molecular characterization of glioblastoma multiforme-derived cancer stem cells. *J BUON* 2010;15(3):583-591.
- Jordan C.T., Guzman M.L., Noble M., Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1253-61.
- Pei D., Regulation of pluripotency and reprogramming by transcription factors. *J Biol Chem* 2009; 284(6):3365-3369.
- Kashyap V., Rezende N.C., Scotland K.B., Regulation of stem cell pluripotency and differentiation involves a mutual regulatory circuit of the NANOG, OCT4, and SOX2 pluripotency transcription factors with polycomb repressive complexes and stem cell microRNAs. *Stem Cells Dev* 2009; 18(7):1093-1098.
- Ghotra V.P., Puigvert J.C., Danen E.H., The cancer stem cell microenvironment and anti-cancer therapy. *Int J Radiat Biol* 2009; 85(11):955-962.
- Rivera C., Riverra S., Loriot Y., Lung cancer stem cell: new insights on experimental models and preclinical data. *J Oncol* 2011; 2011:549181.
- Sullivan J.P., Spinola M., Dodge M. et al., Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling. *Cancer Res* 2010; 70(23):9937-9948.
- Peng H., Dong Z., Qi J. et al., A novel two-mode acting inhibitor of ABCG2-mediated multidrug transport and resistance in cancer chemotherapy. *PLoS One* 2009; 4(5):e5676.
- Oliveras-Ferreros C., Vazquez-Martin A., Cufi S. et al., Stem cell property epithelial-to-mesenchymal transition in a core transcriptional network for predicting cetuximab (Erbix) efficacy in KRAS wild-type tumor cells. *J Cell Biochem* 2011; 112(1):10-29.
- Bagnano A., Rosano L., The endothelin axis in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(8):1443-1451.
- Milsom C., Magnus N., Meehan B., Tissue factor and cancer stem cells: is there a linkage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(12):2005-2014.