

## ASPECTE ALE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE COLORECTALE

C. Ivaşcu<sup>1</sup>, Alice Chirana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Spitalul Militar Clinic de Urgență Iași

<sup>2</sup> Spitalul Clinic de Recuperare Iași

**THE ANGIOGENESIS ASPECTS IN COLO-RECTAL CARCINOMAS (Abstract):** Angiogenesis represents the formation and differentiation of blood vessels and is implicated in fisiological processes (embriogenesis, reproductive function, wound curing) as well as in pathological processes (retinian macular degeneration, reumathoid arthritihis, psoriazis, as well as the neoplazic progression and metastasis). The solid tumors need neovascularisation for growth, invasion, and metastasis. The neovascularisation (determined by using Anti CD34 antybodies) is associated with a unfavorable prognossis related to the primary tumor and its recurrence.

KEY WORDS: ANGIOGENESIS, COLO-RECTAL CANCER

Corespondență: C. Ivaşcu; e-mail: ivascu\_constantin@yahoo.com\*

### INTRODUCERE

Cunoscând importanța angiogenezei în progresia tumorală și metastazare lucrarea de față își propune o evaluare prognostică a cancerului colo-rectal determinând microvascularizația tumorală în 8 cazuri de cancer colo-rectal utilizând anticorpi anti – CD34.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru evidențierea angiogenezei tumorale ca factor predictiv al potențialului invaziv / metastatic al carcinoamelor colo-rectale s-a dozat anticorpul monoclonal CD34 la un număr de 8 cazuri. S-a folosit CD 34 class II, clona QBEND/10 (cod M<sub>7165</sub>), diluția 1/50, sursa DAKO Glostrup Danemarca. Blocurile de parafină au fost prelucrate la Laboratorul de Imunologie și Genetică Iași la departamentul de morfopatologie.

### REZULTATE

Lotul de tumori studiate a prezentat o densitate microvasculară variabilă de la o tumoră la alta și în cadrul aceleiași tumori.

*Intratumoral* vasele de calibru mic au fost în general reduse ca număr, vase fine intratumoral (Fig. 1) sau ciorchine de vase mici la baza glandelor atipice, asociate sau nu infiltratului inflamator limfocitar (Fig. 2).

Densitate mare microvasculară intratumoral s-a evidențiat într-un caz de carcinom nediferențiat (Fig.3).

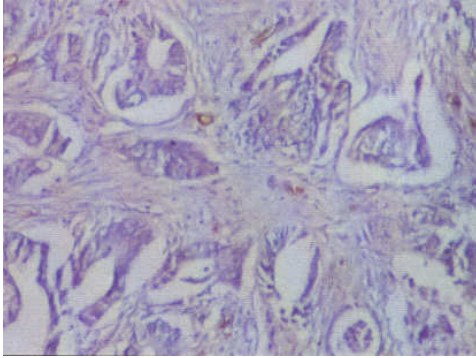
În stroma *peritumorală* au fost evidențiate vase fine, reduse numeric, distribuite la mică distanță de insulele tumorale. Fig. 4 evidențiază aceste aspecte într-un caz de carcinom nediferențiat.

Densitate micro-vasculară mare a fost prezentă în arii ale aceleiași tumori (Fig. 5) care prezintă distribuția vaselor sub formă de lizereu peritumoral la limita cu infiltratul inflamator. În adenoamele diferențiate aspectul vaselor distribuite peritumoral a fost variabil de la densitate mare a micilor vase precum și densitate mare a vaselor dilatate în imediata apropiere a insulelor tumorale (Fig. 6).

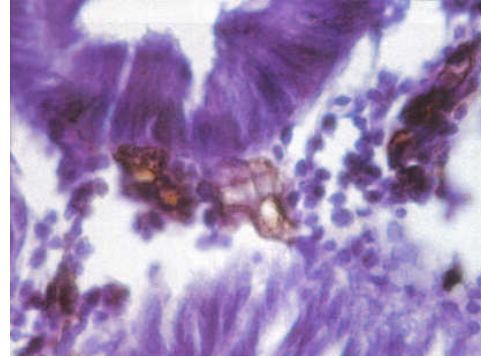
---

\* received date: 29.08.2006  
accepted date: 15.09.2006

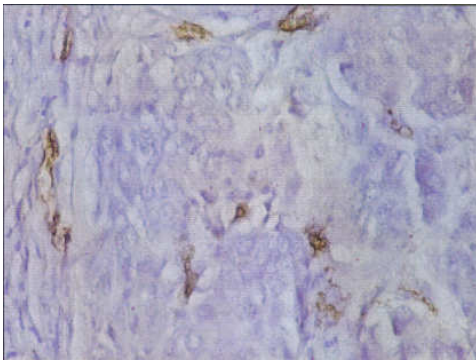
*Angiogeneza stromală*, ca factor de agersivitate și progresie tumorală este obligatoriu de evidențiat și raportat în vederea stabilirii prognosticului. Numărul vaselor a variat de la densitate moderată până la densitate crescută chiar la tumorile cu stromă desmoplazică (fibroză peritumorală) sau cu bogat infiltrat limfocitar trăsături ce apar ca răspuns al organismului la agresiunea neoplazică (Fig.7, 8 și 9).



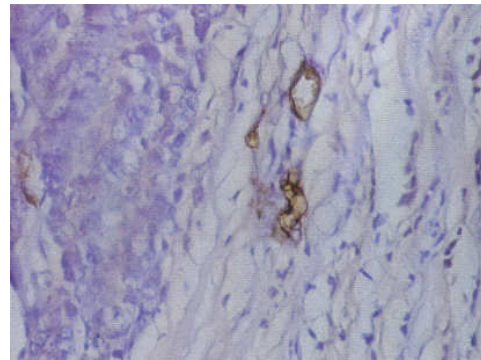
**Fig. 1 Adenocarcinom diferențiat**  
vase fine, reduse numeric  
Col. IHC 20x CD-34



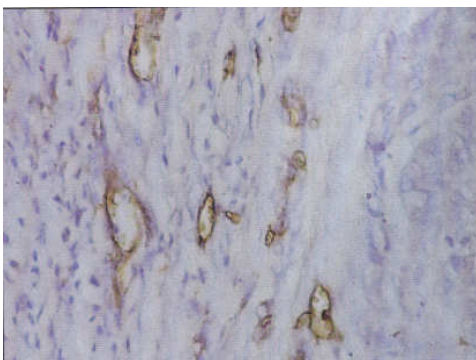
**Fig. 2 Adenocarcinom moderat diferențiat**  
vase și infiltrat inflamator  
Col. IHC 40x CD-34



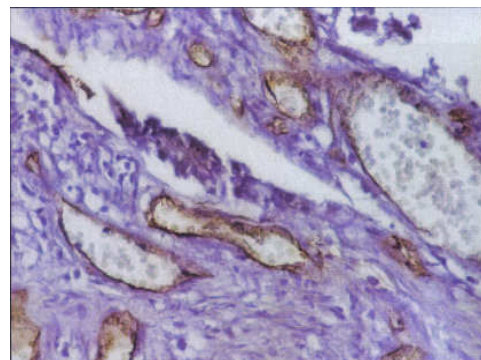
**Fig. 3 Carcinom nediferențiat**  
densitate mare microvasculară intratumorală  
Col. IHC 20x CD-34



**Fig. 4 Carcinom nediferențiat**  
vase fine peritumoral  
Col. IHC 20x CD-34



**Fig. 5 Carcinom nediferențiat**  
densitate microvasculară  
(lizereu peritumoral) Col. IHC 20x

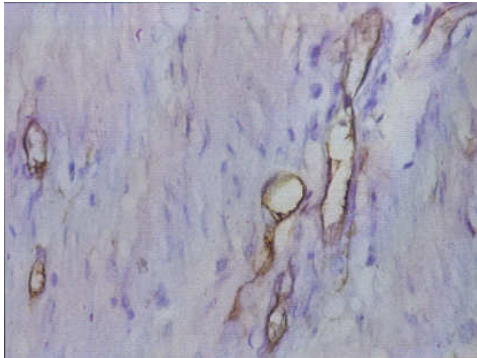


**Fig. 6 Adenocarcinom diferențiat**  
densitate microvasculara peritumoral  
(vase dilatate) Col. IHC 20x

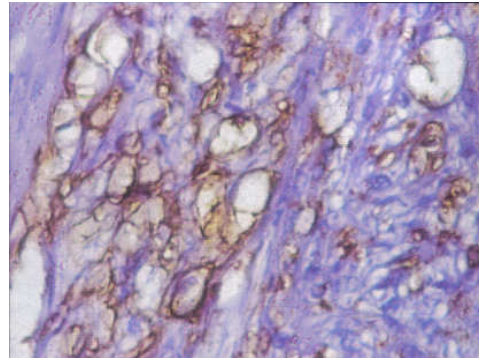
## DISCUȚII

Angiogeneza este esențială pentru creșterea tumorală și pentru metastaze, densitatea microvasculară (MVD) fiind cunoscută ca un factor de prognostic independent în numeroase entități tumorale. MVD este un factor independent de vârstă, sex, categoriile pT și pN. Supraviețuirea generală la pacienții cu recidivă tumorală este semnificativ mai scurtă la cei cu densitate crescută vasculară decât la cei cu densitate redusă. [1]

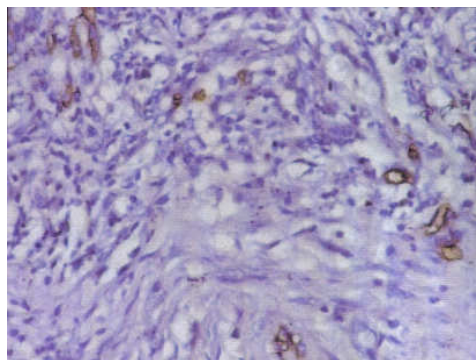
Unul din factorii cei mai studiați cu importanța majoră în angiogeneza din cancerul colo-rectal este factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF), o citochină multifuncțională al cărui nivel ridicat este corelat cu stadiul tumoral progresia și metastazele tumorale [2]. Concentrația VEGF în țesutul tumoral este semnificativ mai mare decât în mucoasa colică normală. Patternul de expresie al izoformelor este specific pentru transformarea de la adenom la carcinom în patologia colo-rectală. VEGF fiind unul din cei mai bine caracterizați factori proangiogenici de creștere, multiple strategii au fost dezvoltate pentru a inhiba această cale. Terapia anti-angiogenică acceptată astăzi în cancerul colo-rectal utilizează combinații care au ca țintă sistemul VEGF/VGFR asociat cu chimioterapia, scheme ce determină o creștere a supraviețuirii pe termen mediu și lung [3]. Bevacizubam - un anticorp monoclonal dezvoltat împotriva VEGF este aplicat în cancerul colo-rectal avansat cu rezultate încurajatoare[4-7].



**Fig. 7 Vase de mici dimensiuni în stromă**  
Col. IHC 20x CD-34



**Fig. 8 Densitate microvasculară crescută**  
Col. IHC 40x CD-34 (detaliu)



**Fig. 9 Stromă cu bogat infiltrat limfocitar cu vase fine -**  
Col. IHC 20x CD-34 (detaliu)

## CONCLUZII

Deși lotul studiat a fost mic, rezultatele confirmă datele din literatura de specialitate. Microvascularizația a fost evidențiată intratumoral și peritumoral – vase mici, fine, relativ reduse ca număr.

Creșterea MVD s-a remarcat în stroma tumorală, fiind mai accentuată la distanță de insulele tumorale.

În cazurile de carcinoame slab diferențiate și nediferențiate microvascularizația a fost însoțită de infiltrat microcitar bogat, ca o reacție din partea organismului de contrabalansare a progresiei și invaziei tumorale.

Dintre factorii angiogenici, MVD (detectată cu anticorpul CD34) corelată cu VEGF este cel mai semnificativ indicator al prognosticului în carcinoamele colo-rectale.

#### **BIBLIOGRAFIE**

1. Sternfeld T, Foss Hd, Kruschewski M, Runkel N. The prognostic significance of tumor vascularisation in patients with localised colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 1999; 14(6): 272-276.
2. Smith KA, Kirkpatrick N, Madden LA, Topping KP, Monson JR, Greenman J. Isolation and characterisation of vascular endothelial growth factor – 165 specific characterisation of vascular endothelial growth factor-165 specific scFv fragments by phage display. *International Journal of Oncology*. 2003; 22(2): 333-338.
3. Raica M, Cîmpean Anca Maria. *Implicațiile prognostice și terapeutice ale angiogenezei în tumorile colorectale*. Craiova, 2006.
4. Salesi N, Bossone G, Veltri E, Di Coco B, Marolla P, Pacetti U, Larosa G, Muni R, Vecchione A. Clinical experience with Bevacizumab in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2005; 25(5): 3393-3397.
5. Kimura T, Tanaka S, Haruma K, Sumii K, Kajuyama G, Shimamoto F, Kohno N. Clinical significance of MUC1 and E-cadherin expression, cellular proliferation and angiogenesis at the deepest invasive portion of colorectal cancer. *International Journal of Oncology*. 2000; 16(1): 55-64.
6. Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, Morrin HR, Scott PA, Robinson BA, Fox SB. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. *Journal of Pathology*. 2003; 200(2): 183-194.
7. Kern A, Taubert H. Association of p53 mutation, microvessel density and neoangiogenesis in pairs of colorectal cancers and corresponding liver metastases. *International Journal of Oncology*. 2002; 21(2): 243-249.