

ارتباط میزان تشکیل عروق جوان با مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور در آدنوکارسینوم کولون بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34

مریم ایرانپور^۱، الهام جعفری^۲، علی خدارحمی شهربابک^۳، محمد کریم آقایی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شناخت شیوه‌های غیر تهاجمی در پیشگویی مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور در آدنوکارسینوم کولون، اهمیت بسزایی جهت برنامه‌ریزی‌های درمانی و بهبود پیش‌آگهی نهایی بیماران دارد. پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط میزان تشکیل عروق جوان با مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور در آدنوکارسینوم کولون بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34 انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تحلیلی- مقطعی، بلوک پارافینه‌ی مناسب تومور ۶۰ بیمار با تشخیص آدنوکارسینوم کولون طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۳ در بیمارستان افضل‌پور کرمان، انتخاب و میزان آنژیوزن با رنگ‌آمیزی اختصاصی CD34 تعیین گردید. سپس میزان آن با مرحله‌های آسیب‌شناسی تومور مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین تعداد عروق جوان شمارش شده، $25/2 \pm 8/9$ بود که حداقل و حداکثر آن به ترتیب ۱۱ و ۴۴ گزارش شد. میانگین تعداد عروق جوان در ۱۲ بیمار (۲۰٪) در دست‌های خفیف، در ۲۹ بیمار (۴۸٪) در دست‌های متوسط و در ۱۹ بیمار (۳۱٪) در دست‌های شدید قرار داشت. بر اساس نتایج آزمون ANOVA، تعداد عروق جوان در بافت تومورال بیمارانی که در مراحل پایین‌تری از بیماری بودند، به طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: تعداد عروق جوان در تومورهایی که در مراحل پایین‌تر بدخیمی هستند، به صورت معنی‌داری کمتر می‌باشد. بنابراین، شاید بتوان تعداد عروق جوان ایجاد شده در تومور را یکی از عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور ذکر کرد.

واژگان کلیدی: رنگ‌آمیزی پاتولوژیک؛ مرحله‌بندی نتوپلاسم؛ نتوپلاسم‌های کولون؛ ایمونوهیستوشیمی؛ آنتی‌ژن CD34

ارجاع: ایرانپور مریم، جعفری الهام، خدارحمی شهربابک علی، آقایی محمد کریم. ارتباط میزان تشکیل عروق جوان با مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور در آدنوکارسینوم کولون بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۵۶): ۱۰۱۷-۱۰۲۳.

مقدمه

می‌گردند (۳-۴). در مجموع، این سرطان وابستگی زیادی به شیوه‌ی زندگی (Life style) و نیز عادات غذایی (Dietary habits) افراد در جوامع مختلف دارد (۴-۶). بر همین اساس، انجام مطالعات پاتولوژیک در جمعیت‌های مختلف، می‌تواند نقش بسزایی در شناخت عوامل مرتبط با آن در جهت برنامه‌ریزی‌های بهداشتی به منظور پیشگیری از سرطان کولورکتال ایفا نماید (۶-۸).

شناخت بیشتر آنژیوزن در بافت تومور و ارتباط آن با مرحله‌ی بیماری و دیگر شاخص‌های پیش‌آگهی و همچنین، شناخت عوامل تحریکی و مهاری دخیل در آنژیوزن مانند شاخص رشد اندوتلیال عروقی، فاکتورهای رشد سلول‌های اندوتلیالی مشتق از پلاکت،

امروزه سرطان کولون در زمره‌ی شایع‌ترین سرطان‌های گوارشی و بر اساس آمار اعلام شده از سوی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، در رده‌ی سوم فراوانی در بین سرطان‌ها پس از سرطان‌های ریه و پستان قرار دارد (۱-۲)؛ در حالی که با توجه به روش‌های غربالگری موجود و قابل استفاده در گروه‌های پرخطر، می‌توان تا حدود زیادی میزان عوارض و مرگ و میر ناشی از این سرطان را کاهش داد (۳). عوامل متعددی شامل عوامل محیطی (مانند رژیم غذایی پرچرب) و عوامل ژنتیکی در این زمینه دخیل هستند که البته بر اساس منطقه‌ی جغرافیایی، عادات غذایی موجود و عوامل نژادی، سبب ایجاد تفاوت‌هایی در بروز سرطان کولورکتال

۱- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام جعفری؛ دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Email: ejfarda@yahoo.com

مجدد لام‌ها شستشو و بعد از اضافه کردن آنتی‌بادی ثانویه، با استفاده از کروموزن 3,3'-diaminobenzidine (DAB) رویت‌سازی رنگ‌ها انجام گرفت. سپس مجدد لام‌ها شستشو و رنگ‌آمیزی زمینه‌ی لام با همتوکسیلین به مدت ۳۰ ثانیه و سپس با آبگیری با الکل و شفاف‌سازی توسط گزیل، لام‌ها آماده‌ی بررسی میکروسکوپی گردید. میزان گسترش تومور (T) و تعداد غدد لنفاوی گرفتار جهت تعیین مرحله‌ی تومور [در طبقه‌بندی Tumor, Node, and Metastasis (TNM stage)], نوع تومور، درجه‌ی تمایز تومور و میزان ارتشاح لنفوسیتی تومور، در بررسی لام‌های همتوکسیلین ائوزین با استفاده از میکروسکوپ (CX33, Tokyo, ژاپن) توسط دو پاتولوژیست مشخص شد. میزان آنتی‌یوزنز (عروق لومن دار بدون جدار عضلانی) با رنگ‌آمیزی اختصاصی CD34 تعیین و بر اساس متوسط شمارش تعداد رگ‌های جوان در چهار فیلد میکروسکوپی High-power field (HPF) (با درشت‌نمایی $\times 400$) به سه گروه خفیف (Mild)، متوسط (Moderate) و شدید (Severe) تقسیم‌بندی گردید. در بررسی میکروسکوپی، مکان‌هایی انتخاب شدند که دارای بیشترین تراکم عروق جوان (نقاط داغ) بودند. در نهایت، متوسط تعداد عروق شمارش شده در چهار فیلد میکروسکوپی از نواحی تومورال به عنوان متوسط آنتی‌یوزنز تومور در نظر گرفته شد. در این دسته‌بندی در درشت‌نمایی HPF، میانگین عروقی ۱۴ رگ و کمتر از آن به عنوان خفیف، بین ۱۵ تا ۳۰ رگ به عنوان متوسط و بیشتر از ۳۰ رگ تحت عنوان شدید در نظر گرفته شد (۱۵) (شکل ۱) و میزان تشکیل عروق جوان با سایر شاخص‌های هیستوپاتولوژیک تومور مقایسه گردید. همچنین، میزان ارتشاح لنفوسیتی در بافت تومور کولون بر مبنای مطالعه‌ی Tarta و همکاران به دسته ضعیف (وجود لنفوسیت‌های منفرد و پراکنده)، متوسط (تجمعات لنفوسیتی با درگیری کمتر از ۵۰ درصد از برش تومور)، شدید (ارتشاح لنفوسیتی حداقل ۵۰ درصد از برش تومور) دسته‌بندی شدند (۱۶). در ارزیابی وجود متاستاز در تعیین مرحله‌ی تومور، بر اساس آخرین اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران تصمیم‌گیری شد که البته باید به ناقص بودن پرونده‌های بالینی بیماران و نداشتن پرونده‌ی الکترونیکی نیز اشاره نمود.

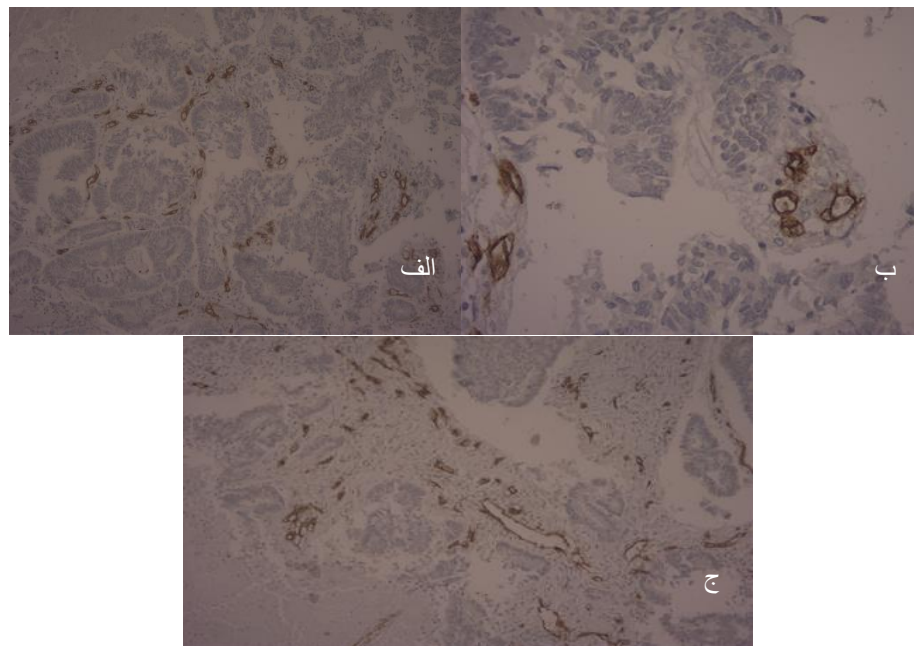
متغیرهای کیفی با استفاده از فراوانی و درصد و متغیرهای کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار گزارش شد. همچنین، در آنالیز تحلیلی از آزمون‌های Independent t ANOVA, Kolmogorov-Smirnov و χ^2 و ضریب همبستگی Pearson استفاده گردید. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS (IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

ترومبوسپوندین ۲، P53 و همچنین، تقویت یا مهار این عوامل در مواردی که مقاومت به شیمی درمانی بیمار وجود دارد، در کمک به بهبودی نتایج درمان، کاهش عود تومور و افزایش بقای بیماران مؤثر خواهد بود (۹-۱۲). درمان‌های آنتی‌آزتیوزنیک در ۱۵ سال اخیر پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال را بهتر کرده است که از آن جمله می‌توان به داروی Bevacizumab تحت شرایط مختلف همراه با شیمی درمانی به عنوان خط اول یا دوم درمان و همچنین، به عنوان درمان نگهدارنده‌ی مؤثر اشاره کرد (۱۳). شناخت شیوه‌های غیر تهاجمی در پیشگویی مرحله‌ی آسیب‌شناسی در آدنوکارسینوم کولون اهمیت بسزایی در جهت برنامه‌ریزی‌های درمانی و بهبود پیش‌آگهی نهایی بیماران دارد (۱۴).

از لحاظ تئوری، در صورت امکان مهار آنتی‌یوزنز تومور، تومورها در اندازه‌ی کوچک و با آسیب‌رسانی کمتر باقی می‌مانند. با توجه به درمان‌پذیر بودن برخی از تومورها در مراحل پایین‌تر، پژوهش حاضر به بررسی ارتباط میزان تشکیل عروق جوان با مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور در آدنوکارسینوم کولون بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34 پرداخت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تحلیلی-مقطعی، ۶۰ بیمار با تشخیص آدنوکارسینوم کولون که در فاصله‌ی زمانی سال‌های ۹۵-۱۳۹۳ در بیمارستان افضل‌پور کرمان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، به روش نمونه‌گیری سرشماری انتخاب و وارد مطالعه شدند. در صورت موجود نبودن بلوک پارافینه‌ی مربوط به بافت تومور بیماری در بایگانی، موارد عود تومور و نیز وجود سابقه‌ی شیمی درمانی و رادیوتراپی قبل از عمل، نمونه‌ها از تحقیق خارج شدند. ابتدا بلوک‌های پارافینه‌ی مربوط به بافت تومور همراه با اطلاعات بیمار (سن، جنسیت و محل تومور) از بایگانی پاتولوژی جمع‌آوری گردید و بلوکی از تومور با حاشیه‌ی مهاجم و در صورت امکان بدون نکروز انتخاب شد و رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی اولیه‌ی خرگوشی CD34 (Cat. No: 17542-503, Zytomed, آلمان) انجام گرفت. بدین منظور، بعد از تهیه‌ی برش‌های ۴ میکرونی از بافت روی اسلایدهای آغشته به چسب مخصوص ایمونوهیستوشیمی و انجام مراحل پارافین‌زدایی با گزیل و آبدهی با الکل، مراحل شستشو و خنثی کردن پراکسیداز اندوزن با استفاده از آب اکسیژنه ۱ درصد به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. مرحله‌ی بازیافت آنتی‌ژن (Epitope-retrieval) به صورت حرارتی و توسط مایکروویو انجام گردید. پس از انجام مراحل شستشو، آنتی‌بادی CD34 با رقت مشخص شده در کیت (۱:۵۰) اضافه شد. بعد از زمان انکوباسیون ۳۰ دقیقه در دمای اتاق،



شکل ۱. ارزیابی آنژیوژنز در تومور کولون با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34 (درشت‌نمایی $\times 100$)
عروق رنگ‌آمیزی شده به درجات مختلف خفیف (الف)، متوسط (ب) و شدید (ج) مشاهده می‌شود.

جدول ۱. اطلاعات هیستوپاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان کولون

متغیر	زیر گروه	تعداد (درصد)
T در طبقه‌بندی TNM	T1	۳ (۵/۰)
	T2	۵ (۸/۳)
	T3	۴۸ (۸۰/۰)
	T4	۴ (۶/۷)
N در طبقه‌بندی TNM	N0	۳۲ (۵۳/۳)
	N1	۱۷ (۱۸/۳)
	N2	۱۱ (۲۸/۳)
M در طبقه‌بندی TNM*	M0	۵۸ (۹۶/۷)
	Mx	۲ (۳/۳)
	I	۵ (۸/۳)
مرحله‌ی تومور	IIA	۲۵ (۴۱/۶)
	IIIB	۲۰ (۳۳/۳)
	IIIC	۱۰ (۱۶/۶)
محل تومور	سکوم	۱۹ (۳۱/۷)
	کولون صعودی و عرضی	۱۳ (۲۱/۶)
	کولون نزولی	۱ (۱/۷)
	رکتوسیگموئید	۱۶ (۲۶/۷)
تمایز	دیستال رکتوم	۱۱ (۱۸/۳)
	خوب	۹ (۱۵/۰)
	متوسط	۳۹ (۶۵/۰)
	ضعیف	۱۲ (۲۰/۰)
ارتشاح لنفوسیتی	خفیف	۱۴ (۲۲/۳)
	متوسط	۲۶ (۴۳/۳)
	شدید	۲۰ (۳۳/۳)
	موسینی	۱۴ (۲۳/۳)
نوع تومور	غیر موسینی	۴۶ (۷۶/۷)

TNM: Tumor, Node, and Metastasis

*وجود یا عدم وجود متاستاز بر مبنای آخرین اطلاعات موجود در پرونده‌ی بیماران بود.

یافته‌ها

در مجموع، ۶۰ بیمار وارد تحقیق شدند که ۳۷ نفر (۶۱/۷ درصد) مرد و ۲۳ نفر (۳۸/۳ درصد) زن بودند. همچنین، میانگین سنی در افراد مورد بررسی، $59/1 \pm 13/3$ سال و حداقل و حداکثر سن بیماران به ترتیب ۲۹ و ۸۲ سال بود. بیشتر بیماران در زمان تشخیص، در مرحله IIA بودند و همچنین، بیشترین محل تومور در ناحیه‌ی سکوم قرار داشت و اغلب از نوع غیر موسینوس، با تمایز متوسط و دارای ارتشاح سلول‌های لنفوسیتی در حد متوسط بودند (جدول ۱).

میانگین تعداد عروق جوان در درشت‌نمایی HPF ($\times 400$) میکروسکوپ، $25/2 \pm 8/9$ با حداقل و حداکثر ۱۱ و ۴۴ بود که ۱۲ بیمار (۲۰/۰ درصد) در دسته‌ی خفیف، ۲۹ بیمار (۴۸/۳ درصد) در دسته‌ی متوسط و ۱۹ بیمار (۳۱/۷ درصد) در دسته‌ی شدید قرار گرفتند. بر اساس نتایج آزمون ANOVA، تعداد عروق جوان در بافت تومورال بیماران که در مراحل پایین‌تری از بیماری بودند، به طور معنی‌داری کمتر بود ($P = 0/001$) (جدول ۲).

بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم کولون با تمایز ضعیف، به صورت معنی‌داری تعداد عروق جوان بیشتری داشتند، اما تفاوت معنی‌داری بین میانگین تعداد عروق مشاهده شده با جنسیت، ارتشاح لنفوسیتی، محل تومور و نوع تومور مشاهده نشد ($P > 0/050$) (جدول ۳). بر اساس نتایج آزمون همبستگی Pearson، همبستگی معنی‌داری بین سن با تعداد عروق یافت نشد ($P = 0/098$, $r = 0/004$).

جدول ۲. ارتباط بین تعداد عروق و مرحله‌ی تومور کولون در

زمان تشخیص

مرحله‌ی تومور	تعداد عروق میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
I	$16/6 \pm 7/4$	۰/۰۰۱
IIA	$21/8 \pm 8/7$	
IIIB	$29/2 \pm 7/4$	
IIIC	$29/7 \pm 7/3$	

مرورری Carmeliet و Jain نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین پیشرفت بیماری و آنژیوژنز تومور وجود دارد (۲۰).

جدول ۳. ارتباط بین میانگین تعداد عروق با متغیرهای زمینه‌ای

مورد بررسی

متغیر	زیر گروه	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
جنسیت	زن	$25/1 \pm 8/6$	۰/۹۳۹
	مرد	$25/2 \pm 9/2$	
محل تومور	سکوم	$25/4 \pm 8/8$	۰/۴۱۰
	کولون صعودی	$17/0 \pm 6/5$	
	و عرضی	$11/0 \pm 0$	
	کولون نزولی	$26/2 \pm 5/5$	
تمایز	رکتوسیگموئید	$32/0 \pm 3/6$	
	دیستال رکتوم	$13/5 \pm 2/6$	۰/۰۰۱
	خوب	$24/7 \pm 7/1$	
ارتشاح بافتی	متوسط	$35/3 \pm 5/1$	
	ضعیف	$25/0 \pm 9/6$	۰/۹۶۴
	خفیف	$24/9 \pm 8/9$	
نوع تومور	متوسط	$25/6 \pm 8/9$	
	شدید	$25/6 \pm 9/0$	۰/۴۴۳
	موسینوس کارسینوما	$23/5 \pm 8/9$	

بحث

پژوهش حاضر به بررسی ارتباط میزان تشکیل عروق جوان بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD34 با مرحله‌ی آسیب‌شناسی آدنوکارسینوم کولون در ۶۰ بیمار که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، پرداخت. بر اساس شمارش عروق در بافت تومور، ۲۰ درصد در دسته‌ی خفیف، ۴۸ درصد در دسته‌ی متوسط و ۳۲ درصد در دسته‌ی شدید قرار گرفتند. بین تعداد عروق جوان و مرحله‌ی تومور ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید؛ به طوری که تعداد عروق جوان در بیمارانی که در مراحل پایین‌تر بیماری بودند، کمتر بود. همچنین، در بیماران دارای تومور با تمایز سلولی ضعیف، تعداد عروق جوان به صورت معنی‌داری بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌داری بین تعداد عروق با جنسیت، سن، ارتشاح لنفوسیتی، محل تومور و نوع تومور مشاهده نگردید. مشابه با یافته‌های بررسی حاضر، نتایج مطالعه‌ی Carmeliet و Jain نشان داد که با افزایش میزان پیشرفت و نیاز تغذیه‌ای و هیپوکسی در سلول‌های تومورال، میزان آنژیوژنز در بافت تومور افزایش پیدا می‌کند (۱۷). در تحقیق حاضر نیز مشخص گردید که با پیشرفت بیماری، بر تعداد عروق در تومور افزوده می‌شود که این آنژیوژنز با تمایز سلول‌های تومورال ارتباط معکوسی دارد؛ به صورتی که که با تمایز ضعیف (بالا رفتن درجه‌ی میکروسکوپی تومور)، تعداد عروق جوان بیشتری تشکیل می‌شود.

Goel و همکاران در پژوهش خود که بر روی افراد تحت درمان سرطان انجام دادند، دریافتند که آنژیوژنز تومور رابطه‌ی معنی‌داری با مرحله‌ی آسیب‌شناسی و بقای بیماران دارد و درمان‌های ضد آنژیوژنز، می‌تواند به بقای بیماران کمک کند (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز مشخص گردید که افزایش تعداد عروق، می‌تواند نشان دهنده‌ی افزایش پیشرفت بیماری باشد.

در تحقیق مرورری De BK و همکاران گزارش شد که پیشرفت بیماری با افزایش آنژیوژنز رابطه‌ی مستقیمی دارد و با افزایش مرحله در این بیماران، به تعداد عروق تومور افزوده می‌شود. همچنین، درمان‌های ضد آنژیوژنز به خصوص همراه با شیمی درمانی، می‌تواند در این بیماران مؤثر و به بقای بیمار بیفزاید (۱۹). نتایج پژوهش

در مطالعه‌ی Banner و همکاران که بر روی ۴۸ نمونه‌ی سرطان کولورکتال انجام شد، میزان آنژیوژنز با آنتی‌بادی علیه فاکتور هشت (VIII) مورد شمارش قرار گرفت و همراهی مهمی بین میزان بالاتر آنژیوژنز و تهاجم جداری تومور و مرگ طی ۵ سال یافت گردید. همچنین، با افزایش تعداد عروق، متاستاز افزایش یافته بود (۲۱). نتایج تحقیق Abdalla و همکاران بر روی ۱۱۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال نشان داد که با استفاده از رنگ‌آمیزی CD31، تعداد میکروآنژیوژنز در لایه‌های بافتی با میزان متاستاز و اندازه‌ی تومور و بقای ۵ ساله‌ی بیمار، ارتباط نزدیک و معنی‌داری دارد (۲۲). در بررسی حاضر نیز مانند پژوهش‌های مذکور (۱۹-۲۲) مشخص گردید که آنژیوژنز در سرطان‌های کولورکتال، ارتباط معنی‌دار، مستقیم و بالایی با پیشرفت بیماری دارد. همچنین، نتایج مطالعه‌ی مقطعی حاضر نشان داد که آنژیوژنز با تمایز بافت تومور نیز ارتباط قوی معنی‌داری دارد، اما بر خلاف تحقیقات پیشین (۱۹-۲۲)، بقای بیماران و پیامد حاصل از بیماری در پژوهش حاضر مورد بررسی قرار نگرفت.

نتایج مطالعه‌ی Ogino و همکاران نشان داد که ارتشاح لنفوسیتی بیشتر در بافت سرطان کولون، با درصد بالاتری از بقای ۵ ساله‌ی

دلیل در دسترس نبودن پرونده‌های درمانی بیماران، بررسی نشد که می‌توان در تحقیق گسترده‌تری به این موضوع نیز پرداخت.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تعداد عروق جوان در تومورهایبی کولون که در مراحل پایین‌تر بدخیمی هستند، به میزان معنی‌داری کمتر می‌باشد. همچنین، در تومورهایبی با تمایز سلولی ضعیف‌تر، تعداد عروق به صورت معنی‌داری بیشتر است. بنابراین، شاید تعداد عروق جوان ایجاد شده در تومور، بتواند یکی از عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مرحله‌ی آسیب‌شناسی تومور باشد که نیاز به انجام مطالعات گسترده‌تری در این زمینه احساس می‌گردد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری عمومی با شماره‌ی ۹۵۰۰۰۳۷۹ و کد اخلاق IR.KMU.AH.REC.1395.988، مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه به جهت کلیه‌ی حمایت‌های صورت گرفته، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

بیماران همراه می‌باشد (۲۳). در تحقیق حاضر نیز ارتشاح لنفوسیتی مورد بررسی قرار گرفت، اما ارتباطی بین ارتشاح لنفوسیتی با میزان آنژیوژنز وجود نداشت.

در پژوهش Fox و همکاران نیز مشخص گردید که تعداد عروق مساوی و یا بیشتر از ۶۵ عدد در HPF، به طور مشخص عود تومور را پیشگویی می‌کند (۲۴). همچنین، در مطالعه‌ی Kuniyasu و همکاران، تعداد عروق در بافت توموری در بیماران مبتلا به تومور کولورکتال به صورت میانگین ۴۶ گزارش گردید که این مقدار در بافت‌های اطراف تومور بسیار کمتر بود (۲۵). نتایج تحقیق Tomisaki و همکاران بر روی افراد مبتلا به سرطان کولورکتال نشان داد، در افرادی که تومور با متاستاز داشتند، با استفاده از رنگ‌آمیزی CD34، تعداد میانگین عروق در بافت تومورال، ۵۶ عنوان شد که با افزایش گسترش تومور ارتباط معنی‌داری دارد (۲۶). در پژوهش Toma و همکاران بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال نیز مشخص گردید که میانگین عروق جوان و بیان ژن CD34 در بیماران با متاستاز، بیشتر از گروه بدون متاستاز بود و گزارش کردند که میزان بیان ژن CD34 شاید یک فاکتور پیش‌آگهی در سرطان کولورکتال می‌باشد (۲۷). در مطالعه‌ی حاضر، میزان بقا و نتایج پاسخ به درمان به

References

- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2020.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
- Dancourt V, Faivre J. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Rev Prat* 2004; 54(2): 135-42. [In French].
- Correa Lima MP, Gomes-da-Silva MH. Colorectal cancer: Lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp* 2005; 20(4): 235-41.
- Manfredi MA, Jiang H, Borges LF, Deutsch AJ, Goldsmith JD, Lightdale JR. Good agreement between endoscopic findings and biopsy reports supports limited tissue sampling during pediatric colonoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(6): 773-8.
- Mahmodlou R, Mohammadi P, Sepehrvand N. Colorectal cancer in northwestern iran. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 968560.
- Chan TH, Goh KL. Appropriateness of colonoscopy using the ASGE guidelines: experience in a large Asian hospital. *Chin J Dig Dis* 2006; 7(1): 24-32.
- Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraei M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Cancer Lett* 2006; 240(1): 143-7.
- Mongiat M, Sweeney SM, San Antonio JD, Fu J, Iozzo RV. Endorepellin, a novel inhibitor of angiogenesis derived from the C terminus of perlecan. *J Biol Chem* 2003; 278(6): 4238-49.
- Quesada AR, Munoz-Chapuli R, Medina MA. Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. *Med Res Rev* 2006; 26(4): 483-530.
- Shakiba Y, Mansouri K, Mostafaie A. Anti-angiogenic effect of soybean kunitz trypsin inhibitor on human umbilical vein endothelial cells. *Fitoterapia* 2007; 78(7-8): 587-9.
- Yin L, Li J, Ma D, Li D, Sun Y. Angiogenesis in primary colorectal cancer and matched metastatic tissues: Biological and clinical implications for anti-angiogenic therapies. *Oncol Lett* 2020; 19(5): 3558-66.
- Lopez A, Harada K, Vasilakopoulou M, Shanbhag N, Ajani JA. Targeting angiogenesis in colorectal carcinoma. *Drugs* 2019; 79(1): 63-74.
- Cartana ET, Gheonea DI, Cherciu IF, Streata I, Uscatu CD, Nicolii ER, et al. Assessing tumor angiogenesis in colorectal cancer by quantitative contrast-enhanced endoscopic ultrasound and molecular and immunohistochemical analysis. *Endosc Ultrasound* 2018; 7(3): 175-83.
- Braha M, Chikman B, Habler L, Shapira Z, Vasyanovich S, Tolstov G, et al. Lymphocytic Infiltration as a Prognostic Factor in Patients with Colon Cancer. *Int J Surg Pathol* 2016; 24(1): 16-23.
- Tarta C, Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Chiele-Neto C, da Silva VD. Angiogenesis in advanced colorectal adenocarcinoma with special reference to tumoral invasion. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 32-8.
- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of

- vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(6): 417-27.
18. Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev* 2011; 91(3): 1071-121.
 19. De BK, Cauwenberghs S, Carmeliet P. Vessel abnormalization: another hallmark of cancer? Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(1): 73-9.
 20. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473(7347): 298-307.
 21. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma: association with survival. *Am J Clin Pathol* 1998; 109(6): 733-7.
 22. Abdalla SA, Behzad F, Bsharah S, Kumar S, Amini SK, O'Dwyer ST, et al. Prognostic relevance of microvessel density in colorectal tumours. *Oncol Rep* 1999; 6(4): 839-42.
 23. Ogino S, Noshio K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res* 2009; 15(20): 6412-20.
 24. Fox SH, Whalen GF, Sanders MM, Burleson JA, Jennings K, Kurtzman S, et al. Angiogenesis in normal tissue adjacent to colon cancer. *J Surg Oncol* 1998; 69(4): 230-4.
 25. Kuniyasu H, Yasui W, Shinohara H, Yano S, Ellis LM, Wilson MR, et al. Induction of angiogenesis by hyperplastic colonic mucosa adjacent to colon cancer. *Am J Pathol* 2000; 157(5): 1523-35.
 26. Tomisaki S, Ohno S, Ichiyoshi Y, Kuwano H, Maehara Y, Sugimachi K. Microvessel quantification and its possible relation with liver metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1996; 77(8 Suppl): 1722-8.
 27. Toma SC, Uscatu CD, Ungureanu BS, Mirea CS, Dumitrescu T, Georgescu EF, et al. Correlations between CD34 Immunolabelled Blood Vessels and CD34 mRNA Expression in Colorectal Cancer. *Curr Health Sci J* 2018; 44(1): 60-3.

The Association between Angiogenesis and Pathological Stage in Colon Adenocarcinoma Based on Immunohistochemical CD34 Staining

Maryam Iranpour¹, Elham Jafari², Ali Khodarahmi-Shahrbabak³, Mohammad Karim-Aghaei⁴

Original Article

Abstract

Background: Finding non-invasive methods in predicting pathological stage is important for more accurate prognosis and treatment-related decision-making. In this study, using immunohistochemical CD34 staining, the association between the rate of angiogenesis and tumor pathological stage was examined in colon adenocarcinoma.

Methods: In this comparative cross-sectional study, 60 cases with colon adenocarcinoma admitted to Afzalipour hospital in Kerman, Iran, between 2014 and 2016, were enrolled. Appropriate Paraffin blocks of tumoral tissue were selected, and the mean number of vessels was determined through CD34 staining. The groups were then compared in terms of the pathological stage of individual cases.

Findings: The mean number of vessels was 25.2 ± 8.9 , and the minimum and maximum were 11 and 44, respectively. The mean number of young vessels in 12 patients (20%) was mild, in 29 patients (48.3%) was moderate, and in 19 patients (31.7%) was severe category. ANOVA test demonstrated that the number of new vessels was significantly lower in cases at lower stages.

Conclusion: Significant reverse association was observed between the rate of angiogenesis and pathological stage. Therefore, the number of young vessels created in the tumor can probably be one of the predictors of pathologic stage.

Keywords: Pathologic angiogenesis; Antigen, CD34; Immunohistochemistry; Neoplasm staging; Colonic neoplasms

Citation: Iranpour M, Jafari E, Khodarahmi-Shahrbabak A, Karim-Aghaei M. The Association between Angiogenesis and Pathological Stage in Colon Adenocarcinoma Based on Immunohistochemical CD34 Staining. J Isfahan Med Sch 2022; 39(656): 1017-23.

1- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine AND Pathology and Stem Cell Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine AND Pathology and Stem Cell Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine AND Pathology and Stem Cell Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Department of Pathology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding Author: Elham Jafari, Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine AND Pathology and Stem Cell Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran; Email: ejfarda@yahoo.com