

# آنژیوزنز تومور در کانسره‌های کولورکتال و ارتباط آن با گسترش و تهاجم تومور

دکتر پروانه جوادی، متخصص پاتولوژی  
دکتر هابده حائری، عضو هیأت علمی گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Tumor Angiogenesis In Colorectal Cancer, Correlation With Tumor Extension And Invasion ABSTRACT

Tumor angiogenesis shown by Microvessel Count (MVC) or Microvessel density (MVD), is assessed by several studies as prognostic factor in some types of tumors, and also in colorectal carcinoma. This article is payed to correlation between clinicopathologic factors and tumor angiogenesis.

In this study, immunohistochemical techniques are used for vascular evaluation in specimens from twenty-nine colorectal carcinoma, and stained for factor VIII-related Antigen (F8RA) by using monoclonal Antibody.

Uni and multivariate analysis disclosed that total MVC was higher in tumor [ $76.3 \pm 33 (\times 100 = 2.5 \text{mm}^2 / \text{field})$  and  $29.8 \pm 11 (\times 200 = 0.785 \text{mm}^2 / \text{field})$ ] than in normal tissue [ $37.7 \pm 15.8 (\times 100)$  and  $17.6 \pm 7.8 (\times 200)$ ], ( $p=0.022$ ,  $p=0.000009$ ). Microvessel quantification was significantly higher in stage D ( $115 \pm 36.6, \times 100$  and  $26.7 \pm 6.4, \times 200$ ,  $p=0.002$  and  $p=0.04$ ). In this study MVD has correlation with vascular invasion ( $p=0.024$ ,  $\times 100$  and  $p=0.007$ ,  $\times 200$ ), the mean tumor vessel count although was increased with clinicopathologic findings such as age < 60 years, male, right colon involvement, infiltrating type, mucinous carcinoma, transmural penetration, grade III, lymphatic and perineural invasion, but was not statistically significant. Lymph node and hematogenous metastasis and size of tumor also, was not important.

As a conclusion, MVD was increased in tumor and has shown correlation with metastasis, and vascular invasion. Resulting angiogenesis increase risk of metastasis.

**Key words:** Microvessel density, Microvessel count. Tumor Angiogenesis, Factor VIII related Antigen, Colorectal cancer. Duke stage.

## چکیده

کولورکتال استفاده گردید وبا استفاده از آنتی بادی بر علیه آنتی ژن مربوط به فاکتور VIII (F8RA) رنگ آمیزی شد. آنالیزهای یک و چند متغیره مشخص نمودند که MVC کل در تومور بالاتر [  $(76.3 \pm 33 \text{mm}^2 / \text{field} \times 100)$  ] و  $(29.8 \pm 11 \text{mm}^2 / \text{field} \times 200)$  از بافت نرمال [ $(37.7 \pm 15.8 \times 100)$  و  $(17.6 \pm 7.8 \times 200)$ ] ( $p=0.022$  و  $p=0.000009$ ) و در مرحله D بالاتر بود ( $p=0.002$  و  $p=0.04$ ) و در این مطالعه MVD با تهاجم عروقی ارتباط داشت ( $p=0.024$  و  $p=0.007$ ).

پدیده آنژیوزنز تومور با افزایش تراکم عروق کوچک (Microvessel Count یا Microvessel Density) در تومور مشخص میگردد و در برخی مطالعات نشان داده شده است که این پدیده، عامل پیش آگهی دهنده در تعدادی از تومورها و از جمله کارسینوم کولورکتال میباشد. این مقاله به ارتباط بین فاکتورهای آسیب شناختی- بالینی و آنژیوزنز تومورهای کولورکتال پرداخته است. در این مطالعه از تکنیک های ایمونوهیستوشیمیایی برای بررسی عروق در نمونه های حاصل از 29 کارسینوم

کامل یا ناکامل دیده می‌شود. تعداد منافذ آن کم یا زیاد می‌گردد. تغییرات داخل سلولی نیز قابل مشاهده است، ارگانلهای سلولی زیاد شده و غنی از لیزوزومها و فاگوزومها و اشکال میلین می‌باشد. ونولها دیلاته با دیواره نازک ممکن است دیده شوند که عضله صاف ناپیوسته داشته و لامینا بازالشان نیز بسیار ضخیم شده است. برخی از این تغییرات در حاشیه مهاجم تومور، در محلی که کلونهای متعدد سلولهای تومورال ممکن است بوجود آیند شایعترند (۱). کلونهای جدید اغلب دارای تمایل به مهاجم بیشتر بوده و انتظار می‌رود که هرچه میزان شمارش عروقی بالاتر باشد این سلولها توانایی بیشتری در نفوذ به عمق دیواره روده بدست آورند. همچنین به علت نقایص جدار عروق جدید سلولهای تومورال به راحتی وارد جریان خون شده و می‌توانند به نواحی دور دست متاستاز دهند.

در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین تعداد عروق کوچک با توانایی مهاجم و گسترش تومور بر طبق طبقه‌بندی دوک و نیز متاستاز در کانسره‌های کولورکتال پرداخته‌ایم. همچنین دیگر عوامل کلینیکی پاتولوژیک که برخی از آنها از عوامل موثر در پیش آگهی بیمار می‌باشند را مورد مطالعه قرار داده‌ایم.

## مواد و روشها

در این مطالعه، ۲۹ بیمار مبتلا به آدنو کارسینوم کولورکتال که طی سالهای ۱۳۷۶-۱۳۷۹ در بیمارستان امام خمینی (ره) مورد عمل جراحی کلکتومی قرار گرفته بودند و نمونه‌های آنها به بخش‌های پاتولوژی مرکزی و انسیتوسرطان ارسال گردیده بود مورد مطالعه قرار گرفتند.

اطلاعات مربوط به بیماران از پرونده‌های بایگانی بخش پاتولوژی و لام‌های بیماران که به طریق H&E رنگ‌آمیزی شده بود، جمع‌آوری گردید. سپس بلوک پارافین از تومور انتخاب گردید بطوریکه دارای قسمت‌های عمقی و مارژین مهاجم تومور و نیز در صورت امکان بافت سالم جدار روده باشد. لامهای H&E مورد بازبینی توسط یک پاتولوژیست قرار گرفت و مرحله، تمایز تومور، مهاجم عروقی، دور عصبی و لنفاتیک و متاستاز به غدد لنفاوی مشخص گردید. اطلاعات مربوط به درجه تمایز هیستولوژیکی تومور شامل:

$p = ۰/۰۰۷$  و  $(p = ۰/۰۲۴ \times ۱۰۰)$  و متوسط شمارش عروق با یافته های آسیب شناختی - بالینی مانند سن کمتر از ۶۰ سال، جنس مرد، درگیری کولون راست، نوع ارتشاحی، کارسینوم موسینوس، نفوذ سراسر جدار، درجه III، مهاجم لنفاتیک و دور عصبی افزایش نشان میداد ولی ارزش آماری نداشت. متاستاز به غدد لنفاوی و خونی و اندازه تومور نیز مهم نبودند.

در مجموع، در این مطالعه مقدار MVD افزایش یافته بود و نشان داده شد که با متاستاز و مهاجم عروقی ارتباط دارد لذا آنژیوزنز خطر متاستاز را افزایش میدهد.

## مقدمه

رشد و تکثیر سلولهای تومورال در فواصل بیشتر از  $۸۰\mu\text{m}$  از مویرگ ناچیز است (۱) و آنها برای رشد و بقا و همچنین متاستاز نیازمند به ایجاد عروق جدید در اطراف و داخل تومور هستند، فرآیندی که آنژیوزنز نامیده می‌شود. رشد تومورها در دو مرحله صورت می‌گیرد: فاز اولیه و زودرس (پره‌واسکولار) که طی آن آنژیوزنز وجود ندارد، در نتیجه جمعیت سلولی محدود به  $۱۰^7$  سلول ( $۱-۲\text{mm}$  یا  $۲-۴\text{mm}$ ) در بزرگترین قطر) می‌باشد. در طی این فاز تومور مواد غذایی، اکسیژن و مواد زاید خود را از طریق انتشار مبادله می‌کند ولی به علت محدود بودن انتشار، حجم تومور نیز محدود باقی می‌ماند. این فاز می‌تواند با جدا نگهداشتن تومور و نزدیکترین بستر عروقی اش طولانی شود. موارد استثناء سلولهای تومورالی هستند که در مایع آسیب یا طول غلاف عصبی و مننژها رشد می‌کنند و حجم تومور ممکن است بدون آنژیوزنز به بیش از  $۱۰^7$  سلول برسد. سپس فاز واسکولار آغاز می‌شود و توسط فاکتورهای آنژیوزنیک که بوسیله سلولهای اندوتلیال، ماست سلها، ماکروفاژها یا سلولهای تومورال تولید و ترشح می‌گردد، ساخت عروق القا می‌گردد. عروق از مویرگهای از پیش موجود یا وریدچه‌های پس مویرگی ایجاد می‌شود. در این فاز رشد تومور سریع و زمان دو برابر شدن سلولی کوتاهتر می‌گردد (۲) مطالعه فوق ساختاری در آدنوماها و کارسینوماهای کولورکتال، تغییرات کوچکی را در عروق نشان می‌دهد. مویرگها در کارسینوماها دارای لامینابازال ضخیم بوده و جدایی لایه بازال‌پری‌سیت از اندوتلیوم به طور

## آنالیز آماری

با استفاده از نرم‌افزار Epi-Info جهت یافتن ارتباط بین آنژیوزنز و فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک، آنالیزهای یک متغیره و چند متغیره با روش‌های Mann-whitney test, Kruskal wallis H انجام شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $p \leq 0/05$  ارزشمند محسوب می‌شد.

## نتایج

محدوده سنی بیماران ۲۷ تا ۷۹ سال و متوسط آن ۵۳ سال بود. حداقل و حداکثر اندازه تومورها در بزرگترین قطرشان ۱/۵ و ۱۰ cm بدست آمد. حداقل و حداکثر کل متوسط شمارش عروقی در تومور ۳۷/۷ و ۱۶۱/۵ در بزرگنمایی  $\times 100$  و ۱۸ و ۷۰ در  $\times 200$  و در جدار سالم کولون ۱۷/۵ و ۸۵ در  $\times 100$  و ۵ و ۶۷ در  $\times 200$  بود. مقایسه متوسط عروق موجود در تومور و جدار سالم به طور مشخص افزایش عروق را در تومور نشان می‌دهد ( $p=0/00009$ ,  $\times 200$ ،  $p=0/0022$ ,  $\times 100$ ) که تأکیدی بر آنژیوزنز تومور می‌باشد. نتایج حاصل از بررسی‌های فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک و ارتباط آنها با متوسط شمارش عروقی مطابق جدول شماره ۱ است.

همانطور که ملاحظه می‌گردد بین مراحل دوک و شمارش عروق کوچک (MVC) در بزرگنمایی  $\times 100$  ظاهراً ارتباط معنی‌دار دیده می‌شود ( $p=0/013$ ) اما با تجزیه و تحلیل بیشتر و بررسی تومورهایی که محدود به دیواره می‌باشند این ارتباط وجود ندارد ( $p=0/054$ ) و دلیل این امر اختلاف زیاد شمارش عروق در مرحله D با مراحل دیگر می‌باشد. در نتیجه در هر دو بزرگنمایی تعداد عروق تنها در مرحله D به طور مهم نسبت به مراحل دیگر افزایش معنادار نشان می‌دهد. همچنین ارتباط مهمی بین افزایش شمارش عروق با تهاجم عروقی وجود دارد ( $\times 200$ ،  $p=0/007$  و  $\times 100$ ،  $p=0/024$ ). این دو نتیجه مکمل همدیگر بوده و نشان می‌دهند که هر چه درگیری عروقی بیشتر باشد احتمال متاستاز هم بیشتر می‌باشد. ارتباط معناداری در تعداد عروق شمارش شده در مقایسه موارد متاستاز هماتوزن و غیرهماتوزن دیده نشد و پیشنهاد می‌شود که تعداد بیشتری از بیماران که در این مراحل قرار دارند بررسی گردند. شمارش عروقی در grade III، مردان، سنین زیر ۶۰ سال، موسینوس کارسینوم، شکل انفیلتراسیون تومور، درگیری سمت راست کولون،

درجه I- وقتی تومور عمدتاً (۸۵٪-۸۰٪) تشکیل غدد بدهد درجه II- وقتی حداقل ۲۵-۲۰٪ از تومور را صفحات توپرسلولی بدخیم تشکیل دهد و درجه III- وقتی کمتر از ۲۵-۲۰٪ از تومور دارای غدد قابل شناسایی باشد. انواع هیستوپاتولوژیک آدنوکارسینوم در این بررسی شامل آدنوکارسینوم معمول، آدنوکارسینوم با جزء موسینی (وقتی موسین خارج سلولی حداقل ۲۵٪ تومور را شامل شود) و موسینوس کارسینوم (وقتی موسین خارج سلولی  $\geq 50$ ٪ از تومور را شامل شود) و کارسینوم سلول نگین‌انگشتی (signet ring ca. که موسین داخل سلول بوده و سلولهای تومورال بندرت اشکال غددی تشکیل می‌دهند) بود. بیماران تا حد امکان از اطلاعات مندرج در پرونده‌های بایگانی و سرپایی و تماس تلفنی مورد پیگیری قرار گرفتند. ۱۹ بیمار به مدت ۴ تا ۴۲ ماه (متوسط  $11/4 \pm 22/2$ ) پیگیری شدند.

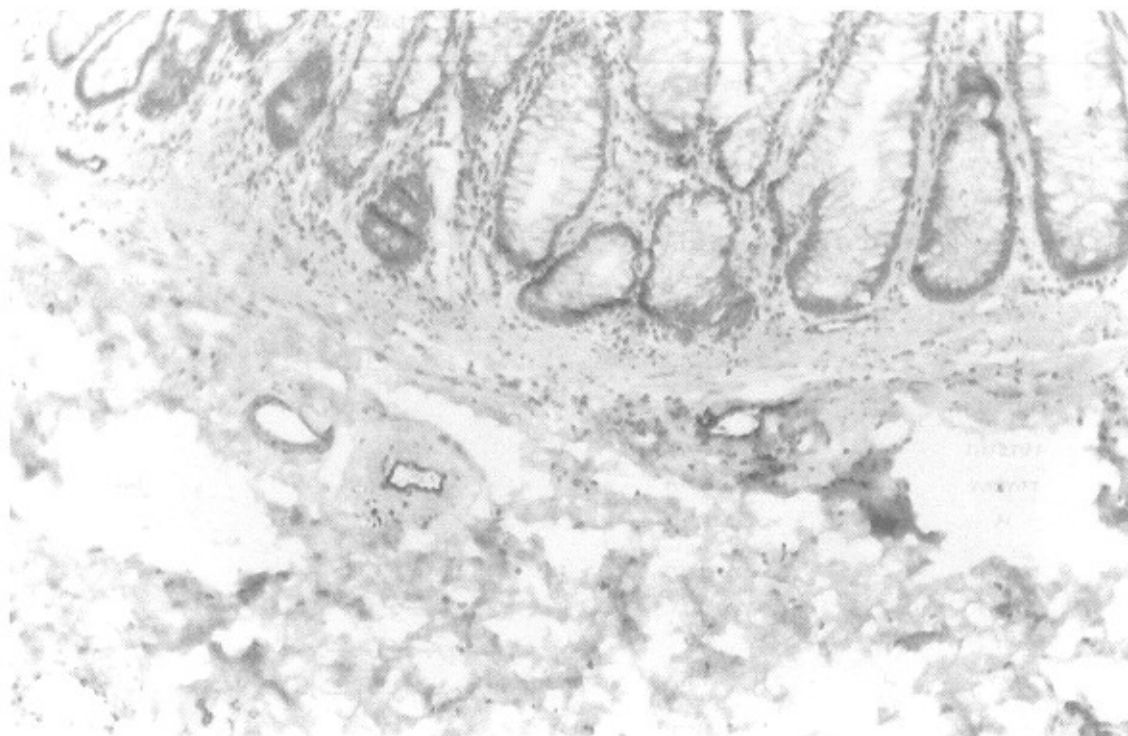
## رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی

از بلوکها برشهایی به ضخامت ۳-۴ μm تهیه شده و سپس دپارافینه گردیدند و با آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای آنتی‌ژن فاکتور (F&R) (monocolonal Ab-Dako) VIII (Carpenteria, Ca) رنگ‌آمیزی شدند. به ازاء هر ۱۰ رنگ‌آمیزی یک کنترل منفی و مثبت (کنترل مثبت از بافت طبیعی لوزه) بکار رفت. رنگ‌آمیزی حاصل به رنگ قرمز تیره متمایل به فئوده‌ای بود (تصویر ۱ و ۲).

شمارش عروق- عروق لومن‌دار (بدون جدار عضلانی)، خوشه‌های سلولی منفرد که رنگ‌آمیزی شده بود شمارش شد. بعلت اینکه لکوسیت‌ها نیز ممکن است رنگ شوند در صورت امکان با تغییر بزرگنمایی از سلولهای منفرد عروق مورد افتراق قرار گرفتند. با بزرگنمایی  $\times 40$  سه نقطه در مارژین مهاجم تومور که بنظر پرعروقتر می‌رسیدند (hot spots) انتخاب شدند. دو نفر شمارش‌گر این نقاط را در بزرگنمایی  $100 \times 10$  چشمی  $10 \times$  شیبی  $2/5 \text{ mm}^2 / \text{field}$  و  $200 \times 10$  چشمی  $20 \times$  شیبی  $0/785 \text{ mm}^2 / \text{field}$  شمارش کرده و نهایتاً متوسط آنها در هر لام بعنوان متوسط شمارش عروق کوچک در هر تومور در نظر گرفته شد در قسمت سالم جدار نیز در دو نقطه عروق شمارش شد و متوسط آن احتساب گردید.

جدول شماره ۱ - نتایج حاصل از بررسی فاکتورهای کلینیکی و پاتولوژیک و ارتباط آنها با متوسط شمارش عروقی

P Value	MVD±SD ×۲۰۰	p Value	MVD±SD ×۱۰۰	تعداد	یافته‌ها
۰/۰۲	۳۳±۱۳/۷	۰/۳۷	۸۳/۹۸±۳۸/۱	۱۶	<۶۰
	۳۷/۰۲±۰/۹		۶۶/۸±۱۳	۱۳	≥۶۰
۰/۱۶	۳۰/۸±۸/۲	۰/۳۹	۸۱/۹±۳۰/۲	۱۳	M
	۲۹±۱۲/۸		۷۲/۳±۳۰/۲	۱۷	F
۰/۸۴	۳۸/۷±۹/۴	۰/۹۶	۷۰/۳±۳۴/۹	۹	<۴
	۳۳/۴±۱/۰		۷۴/۰۲±۳۰/۷	۱۰	۴-۶
۰/۸۲	۳۸/۹±۷/۹	۰/۰۵۸	۷۲±۳۱/۸	۱۷	پولیوئید
	۳۱/۰۳±۱۴/۷		۸۳/۳±۳۰/۱	۱۲	انپلراتیو
۰/۰۸۷	۲۹/۲±۱۲/۱	۰/۰۸۱	۷۲±۳۲/۷	۲۰	Lift
	۳۲/۷±۷/۷		۹۱/۹±۳۰/۲	۸	Right
	۱۹		۳۷/۶	۱	Transvers
۰/۰۵۷	۳۰/۶±۱۰/۷	۰/۶۶	۷۷/۷±۳۴/۶	۲۴	معمول
	۳۳±۰/۰		۶۶/۳±۳/۱	۳	با جزء موسینی
	۳۲		۹۲	۱	موسینوس کارسینوم
	۳۷/۷		۰۰/۲	۱	کارسینوم نگیب‌انگشتری
۰/۸۷	۲۷/۶±۷/۰	۰/۹۳	۷۱±۲۳/۰	۱۳	I
	۳۱/۴±۱۴/۰۲		۷۷/۰±۳۷/۴	۱۳	II
	۳۳/۱±۱۴/۲		۹۳/۹±۰۲/۷	۱۳	III
	۳۸/۰±۷/۷		۶۷/۹±۲۰	۱۰	A
۰/۱۰	۳۱/۴±۰/۹	۰/۰۱۳	۶۱/۲±۲۲/۷	۴	B
	۲۰/۰±۴/۸		۰۹/۸±۱۹/۷	۸	C
	۳۹/۰±۱۶/۶		۱۱۰±۳۶/۶	۷	D
	۳۸/۰±۷/۷		۶۷/۹±۲۰	۱۰	A
>۰/۰۰	۲۴/۱±۰/۹	۰/۰۰۴	۶۱/۲±۲۲/۷	۴	B
	۲۰/۰±۴/۸		۰۹/۸±۱۹/۷	۸	C
	۲۶/۷±۷/۱		۶۳/۷±۱۹/۷	۲۲	-
۰/۰۴	۲۹/۰±۱۶/۶	۰/۰۰۲	۱۱۰±۳۶/۶	۷	+
	۳۱/۳±۲۰/۴		۹۶/۷±۳/۸	۳	هماتوژن (کید)
۰/۸۷	۳۸/۲±۱۰/۶	۰/۱۶	۱۲۹/۹±۳	۴	غیر هماتوژن
	۳۸/۷±۱۴/۷		۱۰۰/۱±۱۱/۲	۹	+
۰/۰۰۷	۲۰/۷±۰/۷	۰/۰۲۴	۶۰±۲۱/۴	۲۰	-
	۳۶±۱۷/۰		۸۸±۱۶/۳	۷	+
۰/۳۶	۳۷/۸±۷/۶	۰/۶۶	۷۲/۶±۳۷/۹	۲۲	-
	۳۱/۳±۱۴/۲		۹۲/۱±۳۹/۸	۱۲	+
۰/۹۸	۲۶/۶±۷/۱	۰/۰۰۷	۶۳/۹±۲۳/۳	۱۷	-
	۳۶/۷±۱/۰		۷۸/۷±۱۰/۱	۱۱	+
۰/۹۰	۳۸/۶±۸	۰/۸	۷۴/۸±۲۹/۱	۱۸	-
	۳۴/۹±۲۰/۱		۷۴/۳±۳۷/۶	۰	+
۰/۸۹	۳۸/۰±۸/۳	۰/۰۵۸	۷۸/۲±۲۹/۷	۱۴	-
	۳۰/۹±۱۷/۴		۹۴/۱۳±۴۰/۶	۷	+
۰/۳۳	۲۶/۸±۶/۶	۰/۱۳	۶۷/۳±۱۹/۳	۱۲	-



تصویر ۱- نمای عروق در جدار سالم کولون در بزرگ‌نمایی  $\times 100$



تصویر ۲- نمای عروق در عمق مهاجم کولورکتال (رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای آنتی‌ژن فاکتور VIII, بزرگ‌نمایی  $\times 100$ )

با بقاء بیشتر همراه بود و در مطالعه Puvlopoulou et al (۶) مقادیر پایین‌تر MVC در مراحل بالاتر دیده شد. در مطالعه توسط Lind mark et al (۴) نیز نتایج متناقضی دیده شد و شمارش عروقی بالاتری را در موارد با بقاء طولانی‌تر یافت البته روش بررسی آنها کمی متفاوت بوده و روی برشهای فروزن که با استفاده از آنتی‌بادی علیه فاکتور ون ویلبراند رنگ‌آمیزی شده بود شمارش انجام می‌شد.

در مطالعه Fox et al (۷) بر روی ۳۶ بیمار با تهاجم سطحی ( $T_1 - T_2$ ) در مقایسه با تهاجم سراسر جداری ( $T_3 - T_4$ ) نتیجه گرفتند که تعداد عروق در بافت نرمال مجاور کانسر کولون در مرحله‌ای که تومور تهاجم سراسر جداری دارند به طور مهمی بالاتر از موارد سطحی می‌باشد ولی ارتباطی با بقا بیمار ندیدند. در مطالعه Tomisaki et al (۸) بر روی ۱۵۷ مورد بیمار که ۵۸ نفر دارای متاستاز کبدی بودند شمارش بالاتر عروق در موارد با متاستاز کبدی در مقایسه با دیگر بیماران بدون متاستاز دیده شد. در مطالعه Choi et al (۹) بر روی ۱۲۷ بیمار شمارش بالاتر عروقی در موارد با مراحل بالاتر و متاستاز کبدی و غدد لنفاوی، تهاجم لنفاتیک و عروقی دیده شد.

با توجه به نکات فوق لازم به ذکر است که عروق در تومور به طریق مختلف مشخص می‌شوند. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای آنکالین فسفاتاز، سلولهای اندوتلیالی قسمت سرخرگی شبکه موریگی را مشخص می‌سازد ولی در نتوواسکولاریزاسیون تومور مویرگهای وریدی مهمتر از شریانی هستند. همچنین  $F\&RA < CD31 < 34$  که آنتی‌ژنهای مقاوم به فرمالین هستند و به روش رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی انجام می‌شوند، مارک‌هایی جهت مشخص شدن عروق هستند.  $CD34$  اندوتلیوم، مجاری میکرولنفاتیک و غلاف عصبی محیطی را نیز رنگ می‌کند در نتیجه شمارش‌های ناشی از آن بالاتر از  $F\&RA$  می‌باشد. اغلب عروق و در مواردی نیز لکوسیت‌ها را رنگ می‌کند که با تغییر بزرگ‌نمایی تا حدی قابل تشخیص می‌باشد. آنتی‌بادی مونوکلونال BW200 نیز ای‌پی‌توپ‌های محدود به سلولهای اندوتلیال را شناسایی می‌کند. بسیاری از مقالات پیشین، تحقیقاتی بوده‌اند و برخی مقالات بعدی در حد مقایسه انجام شده‌اند. در برخی مقالات روشهای بررسی تفاوتی با هم داشته است از جمله انتخاب تعداد بیمار، انتخاب مراحل تومورها، تفاوت در روش رنگ‌آمیزی در بررسی

تومورهای بزرگتر از ۶cm و تهاجم دور عصبی و لنفاتیک و مواردی که منجر به مرگ شده بود، افزایش نشان می‌دهد ولی از نظر آماری دارای اهمیت نمی‌باشد.

## بحث

مطالعات قبلی نقش آنژیوزنومور را کانسره‌های پستان، پروستات، سرطانه‌های non small cell ریه، مثانه، تخمدان، معده، کارسینوم‌های حفره دهان، تومورهای germ cell بیضه، ملانوم مورد بررسی قرار داده است. همچنین برخی مطالعات به روی آنژیوزنومور در تومورهای کولورکتال و ارتباط آن با مرحله بیماری، عود و بقا بیمار و دیگر فاکتورهای پروگنوستیک انجام شده است.

Saclarides et al (۲) در ۴۸ نمونه کارسینوم رکتال عروق را در سه میدان میکروسکوپی در برشهایی که با استفاده از آنتی‌بادی علیه فاکتور VIII رنگ شده بود مورد شمارش قرار دادند و همراهی مهمی بین شمارش آنژیوزنومور بالاتر و تهاجم سراسر جداری تومور و مرگ طی ۵ سال یافتند. همچنین بین افزایش تعداد عروق با افزایش اندازه تومور و انسیدانس متاستاز ارتباط مهم وجود داشت (۳). Frank et al در بررسی روی ۱۰۵ نمونه کانسر کولورکتال که همگی مرحله B<sub>2</sub> استرکچر بودند، همراهی مشخصی را بین شمارش عروق بالاتر و مرگ طی ۵ سال و عود یافتند. Engle et al (۴) نیز نقش شمارش عروقی را در پیشگویی عود و زمان عود در ۳۵ بیمار مطالعه کرده و یافتند که تعداد عروق مساوی یا بیشتر از ۶۵ عدد در HPF، به طور مشخصی عود تومور را پیشگویی می‌کند.

Takebayashi et al (۴) در ۶۶ بیمار در مراحل دوک A,B,C ارتباط بین شمارش بالاتر عروق کوچک با اندازه بزرگتر تومور، بقا کوتاهتر و عود تومور، مشاهده کردند. Tonigawa et al در ۱۳۳ نمونه کارسینوم کولورکتال تومورها را بر پایه میانه شمارش عروقی کمتر یا بیشتر از ۱۰۵ عروق در HPF به دو دسته هیپو و هیپروواسکولار تقسیم کردند و یافتند که همراهی مهمی بین شمارش عروق با متاستاز هماتوزن وجود دارد در تمام این مطالعات ارتباط بین شمارش عروقی بالاتر و رفتار تهاجمی‌تر تومور وجود داشت. به طور متناقض، در مطالعه Banner et al (۴) و Abdalla et al (۵) شمارش بالاتر عروق



در آنژیوژنز شامل عوامل تحریکی یا مهارى از جمله VEGF، فاکتورهای رشد سلول اندوتلیالی مشتق از پلاکت، میتوژنهای شبه هیپارینی، ترومبوسپوندين ۲ و ۱ و P53 و دیگر موارد و نیز تقویت یا مهار این عوامل بخصوص در مواردی که شک به درمان بیماران در مراحل پایین‌تر وجود دارد احتمالاً در کمک به بهبود درمان و بقاء بیمار موثر خواهد بود و مطالعات آینده احتمالاً کاربرد و آگاهی ما از آنها را روشن خواهد ساخت و ایجاد مطالعات استاندارد امکان مقایسه بررسی‌های مورد انجام را بیشتر می‌کنند.

عروق و مواردی دیگر، و به همین علل شاید برخی یافته‌های مناقص ناشی از آن باشد. در مطالعه ما با استفاده از طبقه‌بندی بیماران به مرحله دوک و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای F&RA و شمارش عروق در سه ناحیه در بزرگ‌نمایی  $\times 100$  و  $\times 200$ ، ارتباط مهمی بین موارد متاستاز و تهاجم عروقی با افزایش شمارش عروق کوچک بدست آمد و دیگر موارد از جمله سن، جنس، اندازه تومور، درجه‌نمایز هیستولوژیکی و تولید موسین، تهاجم لنفاتیک و دور عصبی و متاستاز به غدد لنفاوی، عود و بقاء بیمار این ارتباط را نشان نداد.

شناخت بیشتر آنژیوژنز تومور و ارتباط آن با مرحله تومور و دیگر فاکتورهای پروگنوستیک و همچنین شناخت عوامل دخیل

## منابع

- 1 R Whitehead. Gastrointestinal and Oesophageal pathology. Charchil Livingstone 1995
- 2 . Saclarides TY ,et all. Tumor angiogene and rectal Carcinoma. Dis Colon – Rectum, Sep 1994 ;37(9):921-6.
3. Frank RF, et all. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. Ann surg Des 1995; 222(6):695-9.
- 4 . Banner DF, et all. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma: Association with survival. Am J Clinic Pathol Jun 1998 ;109(6):733-7.
- 5 . Abdalla SA, Behzad F, et all. Prognosis relevance of micro vessel density in colorectal tumors. Oncol Rep Jun-Aug 1999; 6(4):839-42.
- 6 Petros M, Parlopoulos andetal. A morphometric study of neovascularization in colorectal carcinoma. Cancer Nov 1998 ;83(10)2067-75.
- 7 . Fox SH, Walen F, Andetal. Angiogenesis in normal tissue adjacent to colon cancer. J Surg Oncol Des 1998;69(4):230-4.
- 8 Tomisaki S, et all. Microvessel quantification and its possible relation with liver metastasis in colorectal cancer. Cancer Apr 1996;15-77(8Suppl):1722-8.
- 9 – Choi HJ, Huyn MS, et all. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in coclorectal carcinoma with spetial reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology Nov 1998;55(6):575-81.