

Marcela Akiê Zibetti Yamaguchi e Profa. Dra. Eliane Maria Ingrid Amstalden

Palavras-chave: Angiogênese Cordoma Proliferação Celular

Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O cordoma é um tumor ósseo maligno primário que se origina de resquícios da notocorda. Localiza-se no esqueleto axial, principalmente na região sacral e esfenoccipital. É uma neoplasia localmente agressiva com alta propensão à recorrência. A proliferação vascular parece favorecer o potencial de agressividade local dos tumores.

OBJETIVO

Avaliar quantitativamente a angiogênese nesta neoplasia, correlacionando-a com a atividade de proliferação celular tumoral.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 13 pacientes portadores de cordomas primários além de seis recidivas e uma metástase. Utilizou-se lâminas coradas pela H&E para revisão dos casos e confirmação diagnóstica. A análise imunoistoquímica baseou-se nos anticorpos representados na Tabela 1.

Tab. 1: Anticorpos utilizados no estudo imunoistoquímico.

Anticorpo	Função	Diluição	Marca
VEGF	Regulador da angiogênese fisiológica.	1:200	Santa Cruz
COX-2	Promove a migração e a disseminação das células endoteliais e aumenta a síntese de VEGF.	1:50	Abcam
CD34	Expresso em células endoteliais. Utilizado na demonstração de capilares e tumores com origem nessas células.	1:50	Dako
Ki-67	Liga-se ao seu antígeno nuclear específico evidenciando todas as células em divisão celular.	1:150	Dako

CD34

A contagem de vasos foi realizada através de uma estimativa da área microvascular relativa com seleção de cinco áreas "quentes" em objetiva de 10X através do método de Chalkley (Figura 1), utilizando-se do anticorpo CD34.

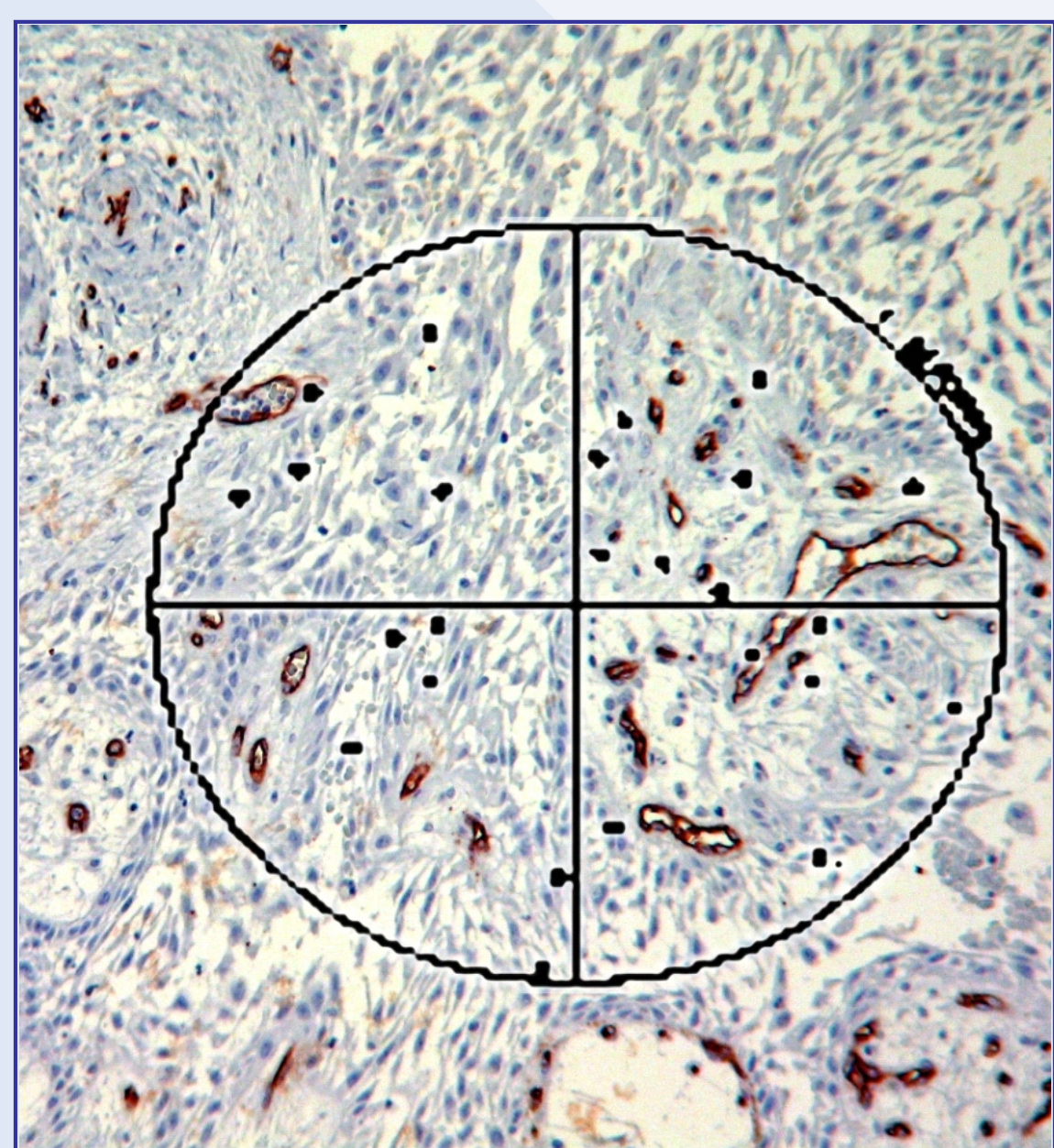


Fig. 1: Contagem de vasos pelo método de Chalkley.

COX-2, VEGF e Ki-67

Cinco áreas de maior expressão foram selecionadas, utilizando-se então, a relação entre o número de células tumorais coradas e o número total de células, através de um consenso entre dois diferentes observadores (MAZY e EMIA).

RESULTADOS

Dados clínicos

- Distribuição quanto à idade (Figura 2)
O grupo estudado foi composto de 14 pacientes, assim distribuídos: 7 homens entre 32 e 67 anos (média de 48,57 anos) e 7 mulheres entre 29 e 68 anos (média de 53,57 anos).

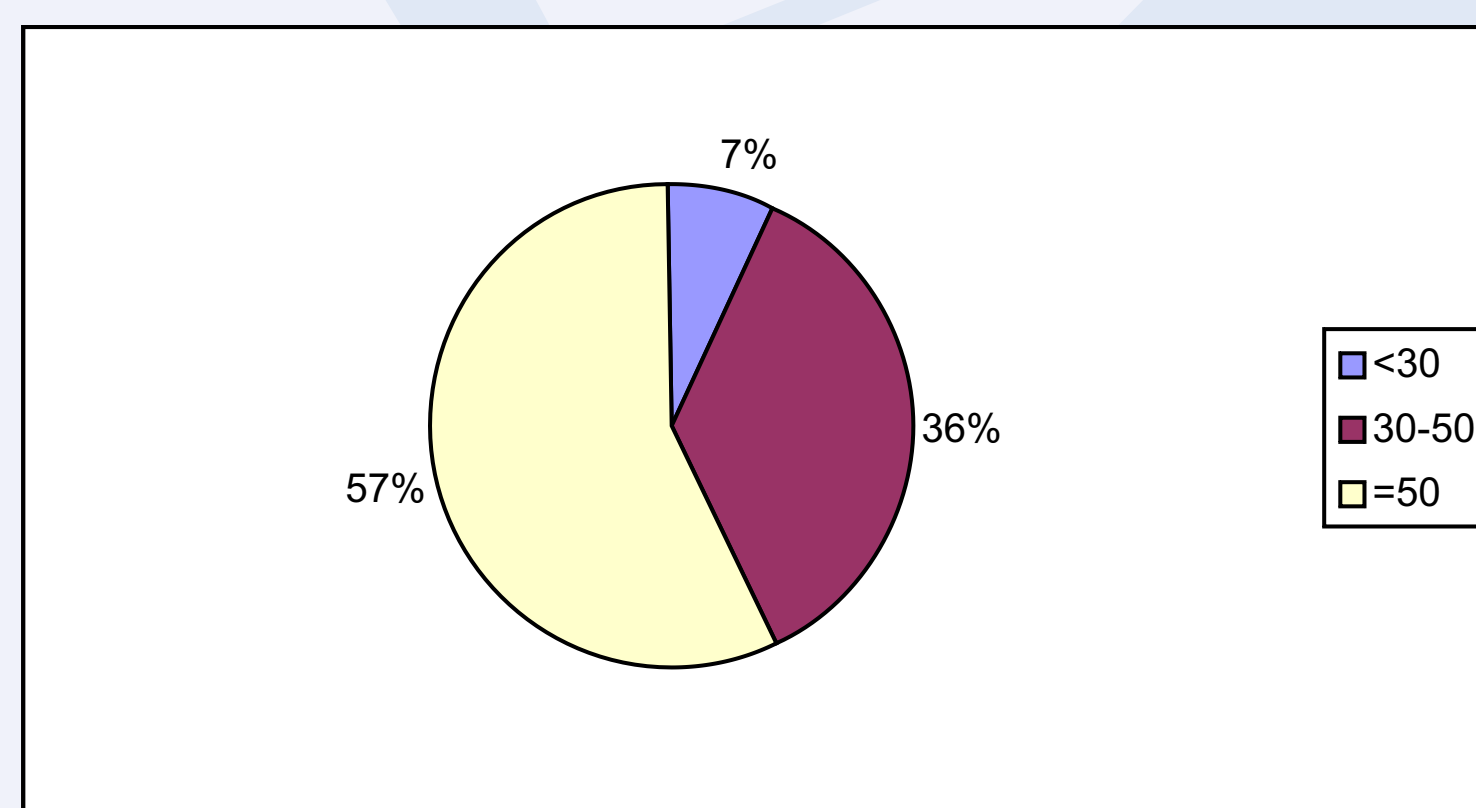


Fig. 2: Distribuição etária.

- Distribuição quanto à topografia (Figura 3)

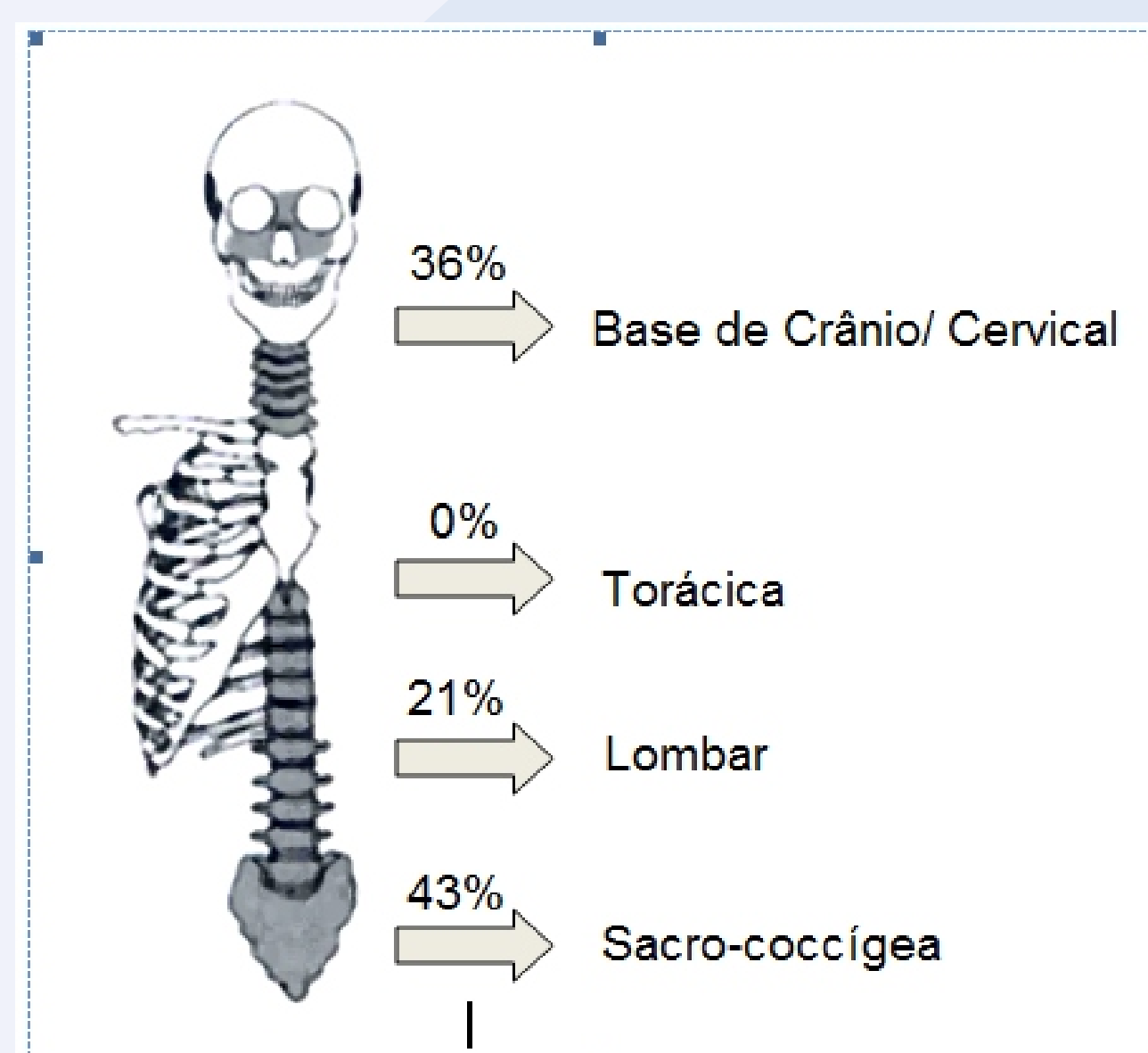


Fig. 3: Distribuição topográfica.

Foram detectadas recidivas em quatro pacientes (28%), e apenas um caso de metástase (fêmur distal).

Estudo imunoistoquímico

CD34 (Figura 4)

A maioria das lesões apresentou contagem de vasos menor que cinco pelo método de Chalkley. (Tabela 2)

Tab. 2: Distribuição da contagem de vasos utilizando Cd34.

Contagem vasos (Chalkley)	Nº de casos	%
<5	10	55,55
5-7	4	22,22
=7	3	16,66

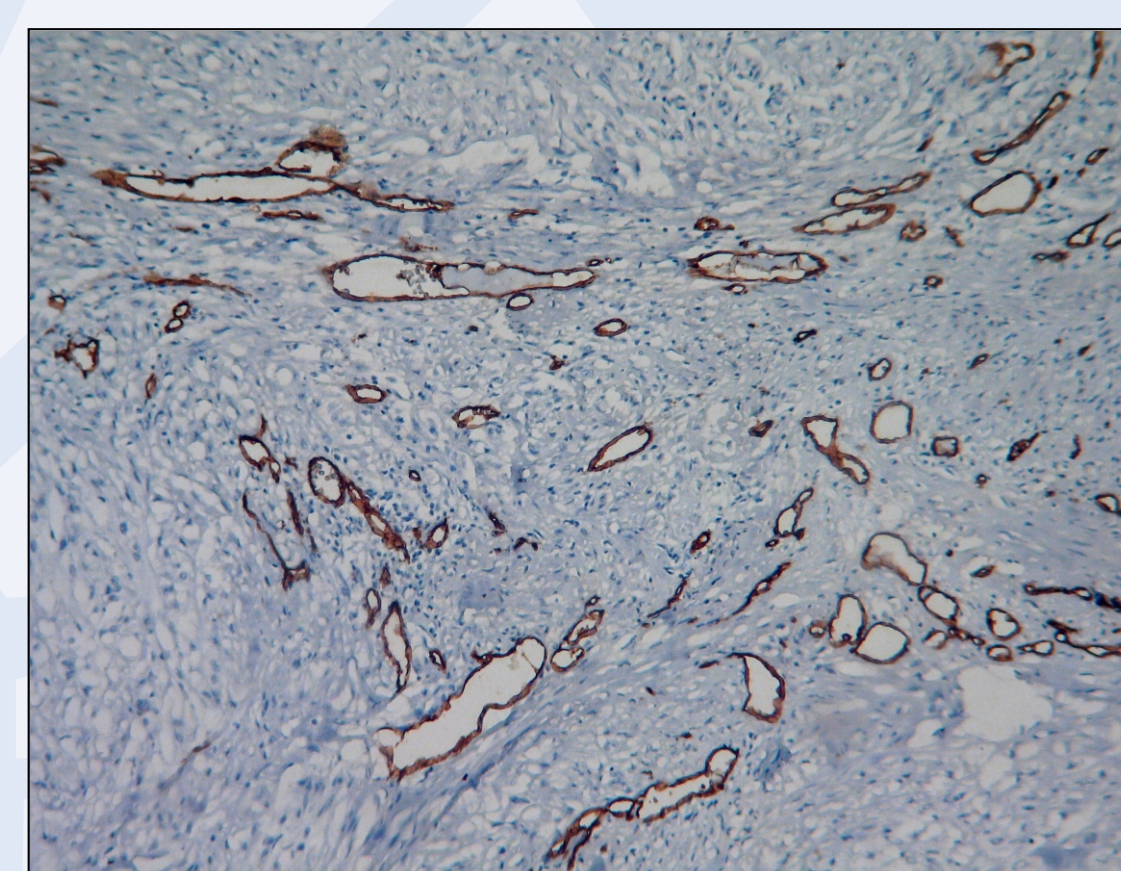


Fig. 4: Expressão do CD34 evidenciando a proliferação vascular.

COX-2 e VEGF (Figuras 5 e 6)

A análise das lâminas mostrou positividade citoplasmática destes marcadores nas células tumorais de forma intensa e difusa. Em nenhuma lâmina a expressão dos imunomarcadores foi inferior a 50%, tendo a média de expressão variado entre 70 a 100%.

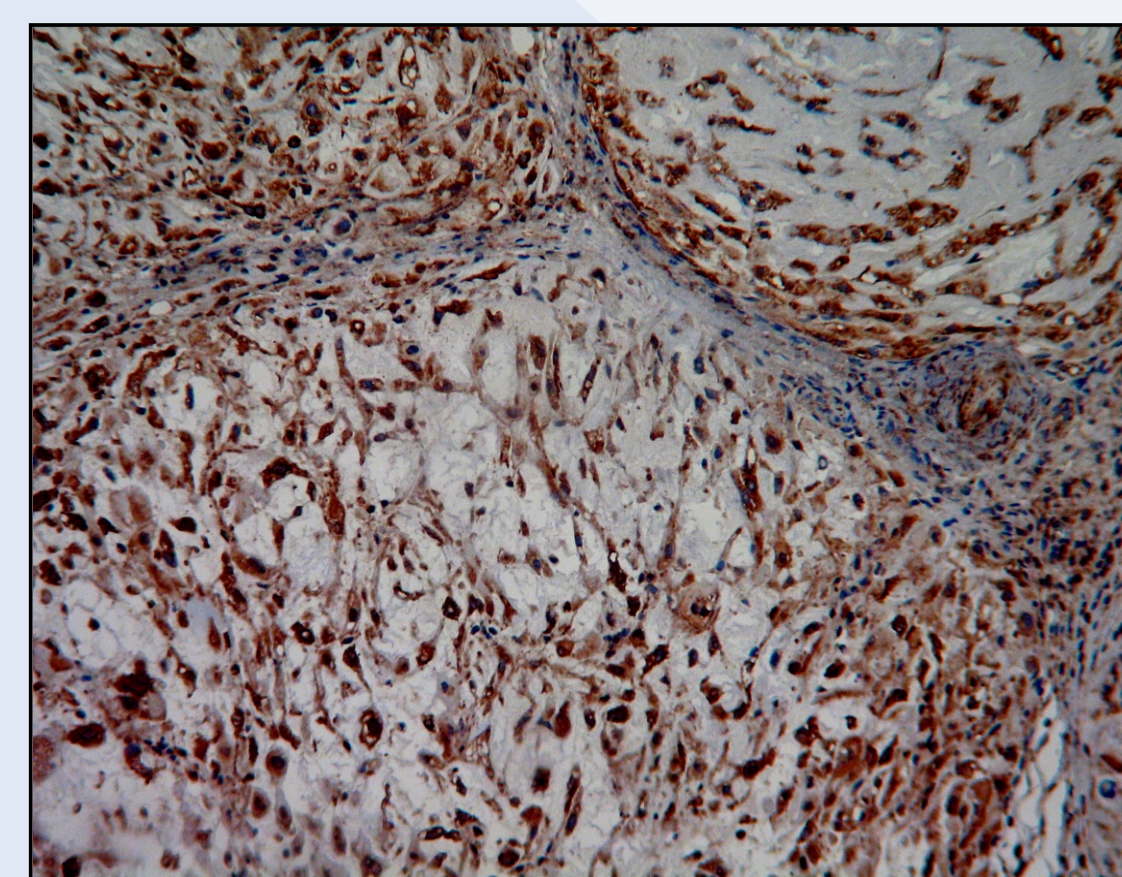


Fig. 5: Expressão da COX-2. Observar a intensa positividade difusa do marcador no citoplasma das células neoplásicas.

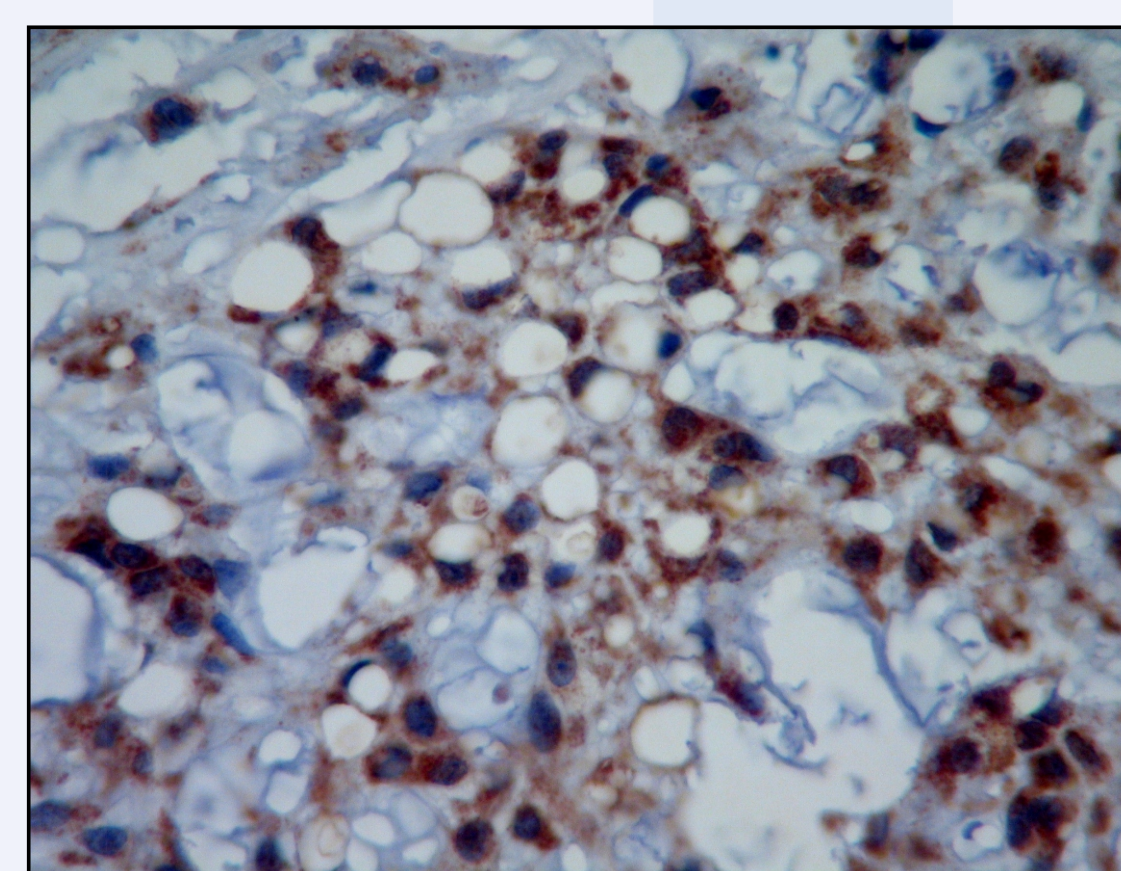


Fig. 6: Expressão do VEGF no citoplasma das células neoplásicas. Observar o aspecto clássico desta neoplasia, composto por células fisalíferas (vacuoladas).

Ki-67 (Figura 7)

Nenhum caso mostrou alta taxa de proliferação celular. A grande maioria apresentou grau entre leve e baixo. (Tabela 3)

Tab. 3: Taxas de proliferação celular utilizando marcador Ki-67.

Estratificação	Nº casos	%
Baixa (<5%)	3	17,65
Leve (5-10%)	12	70,59
Moderada (10-20%)	2	11,76
Alta (≥20%)	0	0

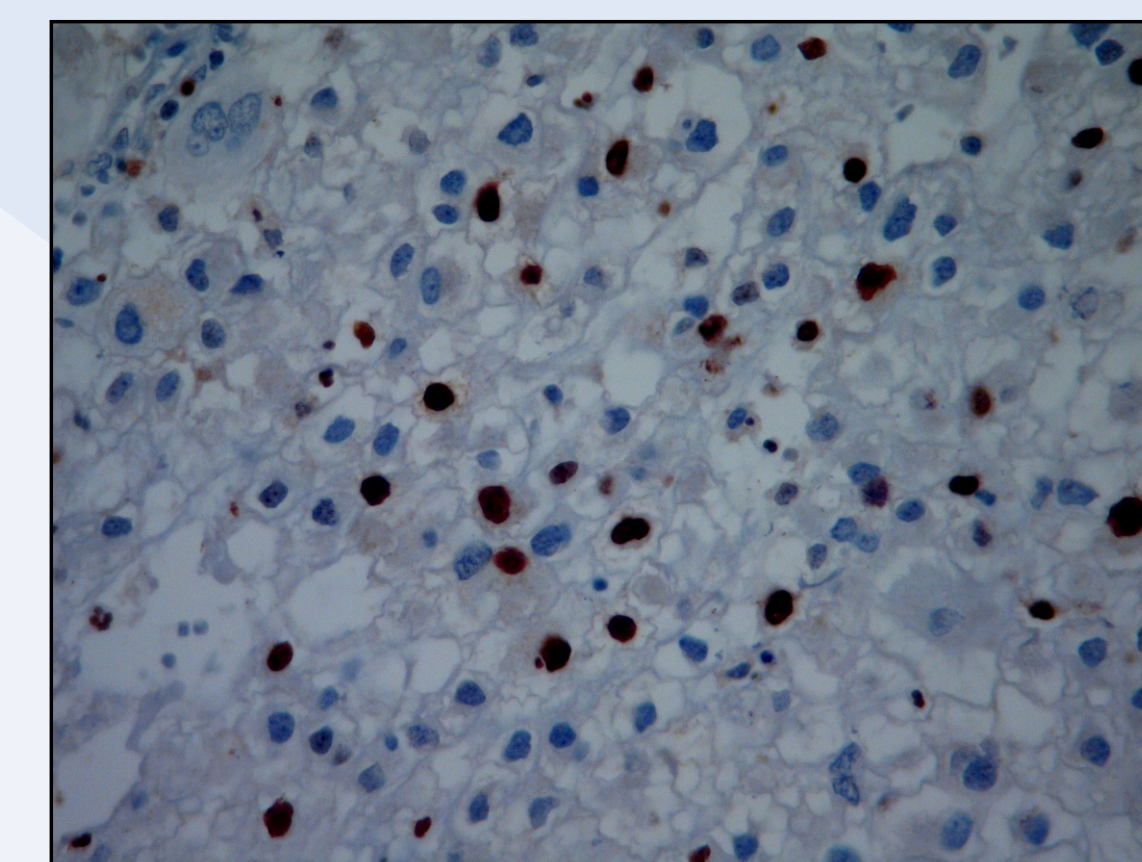


Fig. 7: Expressão do índice de proliferação celular. Observar núcleos corados pelo marcador Ki-67.

CONCLUSÕES:

- O índice de proliferação celular, medida através do Ki-67, mostrou-se baixo a moderado. Isto já era esperado, uma vez que essa neoplasia apresenta feições de malignidade, contudo, com curso de evolução arrastado.
- A baixa quantificação de vasos medida pelo CD34 nos leva a crer que existam outros mecanismos envolvidos na regulação da proliferação vascular propriamente dita.
- O cordoma mostrou forte positividade para os marcadores de angiogênese COX-2 e VEGF, o que vai de encontro aos achados da literatura, que evidenciam aumento na expressão da angiogênese em tumores sólidos malignos, bem como comprova a estreita relação entre estes anticorpos. A presença desses marcadores pode implicar na possibilidade do desenvolvimento de uma terapia-alvo molecular a partir desses anticorpos para esta neoplasia.

1. Sharma S, Sharma S, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognotic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005; 46: 481-9. 2. Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, Colpaert C, Marson LP, Gion M, Belien JAM, Wall de RMW, Van Marck E, Magnani E, Weidner N, Harris AL, Dirix LY. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumors. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 1564-1579. 3. Fasig JH, Dupont WD, Olson SJ, Lafleur BJ, Cates JM. Steroid Hormone Receptor and COX-2 Expression in Chordoma. *Am J Clin Pathol* 2007;128:375-381.