

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
-REZUMAT-**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. SURPĂȚEANU MIHAI

STUDENT- DOCTORAND:
MUNTEANU MARIA CRISTINA

CRAIOVA
2014

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

***STUDIUL ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE CU CELULE ACINARE
ALE GLANDELOR SALIVARE***

-REZUMAT-

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. SURPĂȚEANU MIHAI

STUDENT- DOCTORAND:
MUNTEANU MARIA CRISTINA

CUPRINS

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ (STADIUL CUNOAȘTERII)

CAPITOLUL I. ANATOMIA ȘI HISTOFIZIOLOGIA GLANDELOR SALIVARE

I.A. ANATOMIA GLANDELOR SALIVARE

I.B. HISTOFIZIOLOGIA GLANDELOR SALIVARE

CAPITOLUL II. EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE ȘI CLASIFICAREA TUMORILOR GLANDELOR SALIVARE

II.A. EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOPATOGENIA TUMORILOR GLANDELOR SALIVARE

II.B. CLASIFICAREA TUMORILOR GLANDELOR SALIVARE

CAPITOLUL III. ANGIOGENEZA ȘI IMPLICAȚIILE EI ÎN CARCINOGENEZĂ

III.A. ANGIOGENEZA-GENERALITĂȚI

III.B. IMPLICAȚIILE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOGENEZĂ

PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII PROPRII)

OBIECTIVELE STUDIULUI

CAPITOLUL IV. MATERIAL ȘI METODE

IV.A. MATERIALUL STUDIAT

IV.B. METODE UTILIZATE

CAPITOLUL V. STUDIUL CLINICO-EPIDEMIOLOGIC AL CARCINOAMELOR CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

V.A. REZULTATE

V.A1 Analiza datelor epidemiologice ale cazuisticii studiate

V.A2 Analiza datelor clinice ale cazuisticii studiate

V.A3 Analiza atitudinii terapeutice în cazuistica studiată

V.B. DISCUȚII

CAPITOLUL VI. STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL TUMORILOR CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

VI.A. REZULTATE

VI.A1 Patternul de creștere tumoral

VI.A2 Diferențieri citologice

VI.A3 Alte aspecte morfologice

VI.B. DISCUȚII

CAPITOLUL VII. PARTICULARITĂȚI ALE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

VII.A. REZULTATE

VII.A1 Expresia CD 105 și evaluarea microdensității vasculare (MVD)

VII.A2 Expresia VEGF și evaluarea sa

VII.A3 Expresia VEGFR1 și evaluarea sa

VII.A4 Expresia VEGFR2 și evaluarea sa

VII.B. DISCUȚII

VII.B1 Discuții privind expresia CD 105 și evaluarea MVB în CCA și alte tumori de glande salivare

VII.B2 Discuții privind expresia VEGF și evaluarea sa în CCA și alte tumori de glande salivare

VII.B3 Discuții privind expresia receptorilor pentru VEGF și evaluarea lor în CCA și alte tumori de glande salivare

CAPITOLUL VIII. CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE

Cuvinte cheie: Carcinom cu celule acinare, angieneză, factori proangiogeni, imunohistochimie, histopatologie.

INTRODUCERE

Carcinoamele glandelor salivare sunt tumori heterogene , caracterizate prin invazie locoregională si metastază la distanță. Carcinomul cu celule acinare (CCA) este o tumoră malignă de nivel inferior din punct de vedere clinic ce reprezintă 1 % din toate neoplasmele glandelor salivare, de la 5 până la 11 % din tumorile maligne ale glandelor salivare și aproximativ 12.5 % din carcinoamele glandelor parotide.[Eveson JW et al. , 1985; Hoffman HT et al. , 1999].

Angiogeneza este o condiție necesară atât pentru inițierea procesului tumoral,cât și pentru invazie si metastază, iar factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF) este considerat un prim mediator al acestui proces. Relația dintre VEGF și rezultatul clinic în neoplaziile din diferite locații a fost examinat, oferind rezultate neconcluzive. Studiul propus urmărește stabilirea gradului în care angiogeneza contribuie la aparitia si dezvoltare carcinomului glandelor salivare,in mod particular in carcinomul cu celule acinare, și implicit valoarea prognostică a acesteia în progresia acestei patologii.

CAPITOLUL IV

MATERIAL ȘI METODĂ

MATERIALUL CERCETAT

Studiul efectuat este de tip analitic, retrospectiv și prospectiv, în care am comparat trasăturile clinice, morfologice și biomoleculare ale carcinoamelor cu celule acinare ale glandelor salivare, diagnosticate în cadrul Laboratorului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, în perioada 2000-2011. Lotul luat în studiu a fost format din 12 pacienți internați în Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Spitalului Clinic de Urgență Nr.1 Craiova, cu diagnosticul de CCA.

METODE UTILIZATE ÎN CERCETARE

Pentru **studiul clinico-statistic** am investigat foile de observație, retrospective și actuale, ale pacienților diagnosticați cu carcinom cu celule acinare.

Pentru **studiul histopatologic** retrospectiv am folosit blocurile de parafină aflate în histotecile Laboratorului de Anatomie patologică al SCJU Craiova din care s-au efectuat secțiuni seriate, colorate hematoxilină-eozină și PAS (acid Periodic Schiff) .Pentru studiul prospectiv, din materialul biologic obținut în urma intervenției chirurgicale s-au ales 3 zone de interes din fiecare tumoră, incluzând marginile de siguranță ale leziunii.

În **studiul imunohistochimic** am folosit blocurile de parafină din care au fost efectuate secțiunile necesare prelucrării histopatologice clasice, cu colorații uzuale . Studiul imunohistochimic a fost unul de tip cu detecție enzimatică folosind ca metodă de lucru tehnica LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin2 System). Kitul folosit a fost produs de firma Dako, Redox, Romania - Code K0675. Rezultatul acestor reacții imunohistochimice constă în vizualizarea antigenilor investigați cu ajutorul cromogenului DAB, prin colorarea lor în brun.

Pentru evidențierea aspectelor privind angiogeneza in carcinoamele cu celule acinare de glande salivare s-au utilizat și reacții duble secvențiale imunohistochimice. Astfel într-o

primă reacție s-a vizualizat ținta angiogenă (CD105, VEGF, VEGFR1 și VEGFR2), iar în partea a doua a protocolului de imunocolorare s-a utilizat anticorpul primar dezvoltat în serul unei specii de animal diferit de cel utilizat la producerea anticorpilor primari utilizați la prima reacție (alfa-amilaza). Ca sistem de lucru în cea de-a doua parte a protocolului de dubla imunocolorare s-a folosit kitul ABC-AP (alcalin fosfatază) (1:1:100, Dako), iar pentru vizualizare cromogenul fast red (Dako), care a marcat tinta antigenică în roșu. Lamele au fost contracolorate cu Hematoxilină Eozină și au fost montate cu un mediu apos bazat pe glicerol (Dako).

CAPITOLUL V

STUDIUL CLINICO-EPIDEMIOLOGIC AL CARCINOAMELOR CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

V.A. REZULTATE

Studiul clinic a cuprins un număr de 12 cazuri diagnosticate cu Carcinom cu Celule Acinare între anii 2000-2011. Pentru această perioadă de timp distribuția a fost aleatoare.

Prin studiul datelor înscrise în foile de observație am putut face o analiză statistică, astfel cazurile diagnosticate cu CCA au avut incidență maximă în intervalul 50-60 de ani, la persoanele de sex feminin (F/M=1,4/1), localizate aproape exclusiv la nivelul glandei parotide (83,33% din cazuri). Din analiza datelor clinice reiese că prezența unei formațiuni tumorale parotidiene a fost cel mai comun motiv de prezentare inițială. Cel mai frecvent acestea s-au prezentat ca noduli solitari, nedureroși, mobili, cu o evoluție lentă, fără afectarea integrității tegumentului sau a mucoasei orale și fără semne de pareză facială periferică. Investigatiile imagistice nu aduc informații specifice acestei patologii, fiind mai degrabă sugestive pentru o tumoră cu caracter benign. Terapia inițială pentru toate cazurile a fost intervenția chirurgicală.

V.B. DISCUȚII

Din studiul de față reiese că CCA reprezintă 3,68% din totalul tumorilor glandelor salivare, procent ușor superior celor citate de unii autori după care CCA reprezintă 1% din toate neoplazmele glandelor salivare.

Rezultatul investigației cazurilor de CCA indică o medie de 45.75 ani pentru incidența de CCA și o proporție de femei la bărbați de 1.4 la 1. Proporția este similară cu rata de incidență femei-bărbați de 1,36 la 1 menționată de alte studii; datele din literatura de specialitate au arătat o prevalență de CCA la vârste cuprinse între 40 și 49 ani.

În concordanță cu rezultatele obținute, acest tip de tumoră salivară se dezvoltă mai ales în glanda parotidă, aproape 80% din CCA apărând la acest nivel. Cazuistica studiului confirmă studiile de specialitate și în ceea ce privește procentul cazurilor de CCA localizate la nivelul glandelor salivare minore (16,8% în studiul de față).

Motivul de prezentare al pacienților luați în studiu a fost prezența unei formațiuni tumorale nedureroase cu localizare parotidiană, respectiv buza superioară, mucoasa jugală cu o evoluție de câțiva ani. Și alte studii de specialitate au fost rareori raportată prezența durerii; au fost descrise cazuri cu o evoluție de zeci de ani înainte de prezentare.

Numeroși autori consideră că, în CCA, caracteristicile clinicopatologice pot fi foarte importante pentru a anticipa rezultatul pacienților, mai ales mărimea tumorii, prezența durerii, marginile chirurgicale compromise și implicarea lobului profund al glandei parotide.

Autori cunoscuți în studiul CCA apreciază că, în ciuda faptului că este un neoplasm de grad scăzut, ratele de deces datorate acestei tumori se încadrează între 1.3% și 26%, cu recidiva locală de 8.3%–45%, afectarea nodulilor limfatici regionali de 3.8%–16%, și metastaze la distanță de 2.6%–14%.

CAPITOLUL VI

STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL CARCINOAMELOR CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

VI.A REZULTATE

În ceea ce privește parametrii patologici am căutat modele histologice, implicarea marginilor chirurgicale, prezența invaziei perineurale și / sau vasculare.

Diagnosticul histopatologic l-am făcut urmând criteriile de diagnostic stabilite de către WHO (2005). Astfel tumorile investigate de noi au fost încadrate în una din următoarele : solidă (4 cazuri), microchistică(1 caz), papilar chistică(2 cazuri), mixtă-solid+microchistică(2 cazuri), mixtă cu mai mult de două modele(3 cazuri).

Patternul de creștere tumoral cel mai frecvent întâlnit a fost cel de tip solid, prezent în toate cazurile investigate, dar în proporție predominantă în doar 4 cazuri (33.33%).

Din punct de vedere citologic, diferențierea de tip acinar este tipul celular cel mai caracteristic, fără a fi însă cel dominant.

În ceea ce privește *alte aspecte morfologice*, în majoritatea cazurilor, tumorile au infiltrat țesuturile adiacente normale. Stroma a variat de la țesut fibrovascular delicat până la țesut dens collagen . În două cazuri am observat prezența în stromă a unui marcat infiltrat limfoid, inclusiv cu prezența de centrii germinativi, în timp ce hemoragiile și depozite de hemosiderină au fost aspecte prezente în mod obișnuit în stroma acestor tumori .

Nu au existat cazuri de invazie perineurală sau vasculară, însă s-a observat diseminare limfoganglionară în trei cazuri.

VI.B DISCUȚII

Cele mai multe studii indică modelele citoarhitectonice de tip solid și microchistic ca fiind patternurile majore histomorfologice pentru CCA .

Uneori un amestec de mai multe *patternuri de creștere tumorală* este un aspect comun așa cum s-a observat și în cazuistica noastră. În 42% din cazuri investigate am observat o mixtură de două sau mai multe modele de creștere cu patternurile solid / lobular și microchistic ca fiind cel mai frecvent asociate. Al doilea pattern de creștere cel mai frecvent întâlnit a fost de tipul solid (33.33%), urmat de cel papilar-chistic (16.66%) și microchistic (8.33%).

Deși tipul celular caracteristic este cel acinar seros, în compoziția acestui tip de tumoră se regăsesc, așa cum menționează autori cunoscuți în domeniu, și alte tipuri *de diferențieri citologice*: celule ductale intercalare, celule vacuolare, celule clare, celule glandulare nespecifice, oncocite și chiar celule neuroendocrine. De regulă toate aceste celule se

regănesc în diverse proporții în compoziția acestui tip de tumoră, dar populațiile dominante sunt cele acinare și cele ductale intercalare, așa cum de altfel am și găsit în studiul de față .

În studiul CCA am constatat faptul că aproape 67% din cazurile diagnosticate au prezentat infiltrare a țesuturilor adiacente normale, diseminarea în limfoganglionii locoregionali la 25% din pacienți și nici unul din cazuri nu a asociat și invazie perineurală sau vasculară. În ciuda acordului general că este o tumoră cu malignitate joasă, sunt autori care consider că majoritatea cazurilor de CCA sunt infiltrative și sunt uneori asociate cu recurență și metastază.

CAPITOLUL VII

PARTICULARITĂȚI ALE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE CU CELULE ACINARE ALE GLANDELOR SALIVARE

VII.A REZULTATE

Studiul a avut ca scop să investigheze angiogeneza în adenocarcinoamele cu celule acinare prin evaluarea microdensității vasculare CD105+, a expresiei VEGF și receptorilor săi VEGFR1 și VEGFR2, precum și să stabilească o corelație între acești parametri angiogeni și variabilele majore clinico-patologice ale acestor pacienți.

În ceea ce privește *expresia CD105 și evaluarea microdensității vasculare (MVD)*, celulele vasculare endoteliale pozitive pentru CD 105 au fost identificate în mod clar prin colorarea lor în brun cu DAB. În parenchimul rezidual normal al glandelor salivare de la marginile rezecției tumorii, microvascele au exprimat foarte rar CD 105, iar colorarea a fost slabă și palidă. De asemenea, am observat o colorare moderată pentru CD105 în celulele musculare scheletice în cazurile cu invazie musculară. CD105 a colorat intens vasele intratumorale și peritumorale

Densitatea microvaselor a variat între speciemenle tumorale de la șapte la 41 (mediana fiind 20)

În ceea ce privește *expresia VEGF* în parenchimul normal rezidual al glandelor salivare, reactivitatea VEGF a fost limitată la celulele epiteliale ductale și celulele mioepiteliale. Reactivitatea acinară la VEGF a fost observată mai ales în acinii seroși. Totuși cea mai evidentă reactivitate pentru VEGF a fost observată la nivelul citoplasmei celulelor tumorale

Expresia VEGFR1 la nivelul parenchimul normal rezidual al glandelor salivare, a fost limitată la celulele epiteliale ductale și celulele mioepiteliale . Nu am consemnat nici o reactivitate pentru VEGFR1 la nivel acinar, dar o reacție slabă a fost înregistrată la nivelul celulelor endoteliale vasculare.

Referitor la *expresia VEGFR2* la nivelul speciemenelor tumorale, reactivitatea pentru VEGFR2 a fost mai slabă decât cea pentru VEGFR1 și a fost observată în doar 50% din cazurile de CCA investigate.

VII.B DISCUȚII

În studiul de față, reacția pentru CD105 a identificat existența unui proces de angiogeneză activă în toate cazurile de CCA investigate. De asemenea, am stabilit o diferență semnificativă între valorile MVD- CD105 pentru diferite patternuri de creștere tumorală. În literatura de specialitate este cunoscut faptul că promotorul CD105 este

predominant activ în celulele endoteliale proliferante, iar această moleculă este în prezent în curs de evaluare ca o țintă ideală pentru terapiile anti-angiogenice, ce au ca scop prevenirea dezvoltării unei neovascularizări. De aceea, de această terapie ar putea beneficia în principal pacienții cu tumori ale glandelor salivare cu MVD mare, care exprimă CD105 .

Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este principalul factor de promovare a angiogenezei, iar expresia sa poate fi, prin urmare, un indicator pentru potențialul angiogen și agresivitatea biologică a tumorii. Studiul nostru a demonstrat că reactivitatea pentru VEGF este localizată în principal în citoplasma celulelor tumorale, cu cea mai mare intensitate în celulele de tip intercalar și de tip glandular nespecifice, precum și în variantele microchistice și solide de CCA. Supoziția că VEGF și angiogeneza pot fi folosite în prevenirea sau tratarea metastazelor cancerului salivar este parțial susținută de studiile efectuate.

Sunt autori care susțin că activitatea biologică a VEGF depinde de reacția sa cu receptorii specifici-VEGFR1 și VEGFR2.

CONCLUZII

Studiul cazurilor de CCA selectate pe perioada 2000-2011, internate în Clinica de Chirurgie OMF a permis următoarele observații:

- Carcinomul cu celule acinare este o tumoră rară a glandelor salivare, reprezentând mai puțin de 4% din tumorile de glande salivare internate pe perioada de timp menționată.
- În experiența noastră CCA s-a dezvoltat mai ales în deceniul al cincilea al vieții, iar sexul predominant afectat este cel feminin (58,33% sau cazuri femei/cazuri bărbați=1,4).
- Topografia lezională a cazurilor studiate confirmă literatura de specialitate. Cea mai frecventă localizare a fost cea parotidiană (80%) CCA dezvoltându-se aproape exclusiv la acest nivel, cea mai afectată în studiul de față fiind parotida dreaptă (60% din cazurile cu localizare parotidiană).
- Majoritatea cazurilor de CCA studiate s-au prezentat ca formațiuni solitare nodulare, mobile pe planurile supra- și subiacente, cu o dimensiune medie de 2,5cm. Nici unul dintre cazurile de CCA luate din studiu nu prezintă parază facială.
- Investigațiile imagistice nu și-au dovedit eficiența în orientarea asupra naturii maligne a carcinomului cu celule acinare, întrucât din rezultatele noastre reiese că CCA prezintă caracteristici benigne pe US și CT.

- Examenul clinic local și investigațiile imagistice nu au putut stabili modificări care să fie caracteristice acestui tip de tumoră și pot doar sugera un diagnostic. Doar examenul histopatologic stabilește diagnosticul de certitudine.
- Aproximativ două treimi din cazuri au fost diagnosticate în stadiul I și II, în timp ce diseminarea limfoganglionară a fost observată numai în trei cazuri, confirmând natura malignă a acestui proces neoplazic.
- Parotidectomia superficială sau totală cu conservarea nervului facial ca terapie inițială pentru ACC cu localizare la nivelul glandei parotide, pare a fi atitudinea corectă având în vedere absența recidivelor și metastazelor în perioada imediată de urmarire postoperatorie.
- Aspectul macroscopic al pieselor operatorii nu este sugestiv pentru natura malignă a carcinomului cu celule acinare deoarece cele mai multe tumori sunt noduli unici, bine delimitați, chiar încapsulați.
- Postoperator, pacienții pot experimenta pareză facială tranzitorie, dar această morbiditate este nesemnificativă în comparație cu beneficiul general de a reduce riscul de recidivă și morbiditatea respectiv mortalitatea sa asociată.
- Deși considerată o tumoră cu grad de malignitate scăzut, toate cazurile de CCA luate în studiu, confirmate histopatologic au fost îndrumate către serviciul oncologic pentru tratament asociat.
- Se impune monitorizare atentă pe termen lung a cazurilor de CCA având în vedere atenționările autorilor în domeniu cu privire la posibila apariție a recidivelor și metastazelor la interval de 20-30 ani postoperator.
- Acest tip de tumoră s-a caracterizat printr-un anumit grad de pleomorfism structural datorită multitudinii de patternuri de creștere (solid, microchistic, papilar-chistic și folicular) și respectiv de tipuri de diferențieri citologice ce intră în alcatuirea acestei tumori putând pune reale probleme de diagnostic diferențial.
- Cel mai frecvent tip de pattern de creștere a fost cel solid, prezent de altfel în toate cazurile investigate, dar care a predominat în doar 33,33% din cazuri. Totuși, în 42% din cazurile investigate am pus în evidență asocierea de două sau mai multe patternuri de creștere tumorală.
- Deși tipul acinar seros este cel mai caracteristic aspect histopatologic al acestui tip de tumoră de glandă salivară, cele mai des întâlnite diferențieri citologice în studiul nostru au fost cele de tip glandular nespecific și ductal intercalar-like.

- Pentru aprecierea corectă a prezenței și respectiv a procentului diferențierilor de tip acinar, cea mai bună s-a dovedit a fi colorația PAS-D, ce a permis identificarea granulațiilor zimogen-like din citoplasma celulelor neoplazice.
- Tipul de stromă cel mai frecvent întâlnit a fost cel fibros, dar în două cazuri am remarcat și asocierea unei importante componente limfoide, care a prezentat chiar și aspect de foliculi limfoizi cu centri germinativi distincți.
- În 66,66% din cazurile investigate am consemnat prezența invaziei tumorale în țesuturile adiacente, dar nu am consemnat existența invaziei vasculare sau perineurale în nici unul din cazurile investigate.
- În 25% din cazuri am remarcat prezența diseminării în limfoganglionii laterocervicali, iar două treimi din cazurile investigate au fost stadializate în stadiile I și II pTNM de boală. Un astfel de profil ar corespunde unei tumori cu grad scăzut de malignitate.
- Carcinomul celular acinar este considerat a fi o malignitate cu grad scăzut fără predictorii bine definiți de recidivă sau metastază locală sau regională.
- Investigația noastră certifică existența unei angiogeneze active în CCA, care este dependentă de varianta histologică, scorurile cele mai mari ale MVD-CD105 fiind înregistrate în CCA cu pattern solid și îndeosebi în zonele cu infiltrat inflamator asociat.
- Reactivitatea celulelor tumorale pentru CD105 a fost una scăzută și a variat cu subtipurile de diferențieri citologice ce intră în componența acestor tumori.
Imunoreactivitatea cea mai mare a fost înregistrată îndeosebi în celulele tumorale de tip intercalar.
- Imunoreactivitatea pentru VEGF în CCA s-a dovedit a varia cu subtipul histopatologic și respectiv subtipul diferențierilor citologice celulare. Astfel maximum de reactivitate a fost întâlnit în variantele microchistice și solide și respectiv în celulele tumorale de tip intercalar și de tip glandular nespecifice.
- Scorul imunoreactivității pentru VEGF s-a corelat statistic cu stadiul pTNM, scorul IHC 2 fiind prevalent în stadiile II și III, acest fapt dovedind valoarea prognostică a acestui marker în evaluarea acestui tip de tumoră de glandă salivară.
- Intensitatea maximă a imunomarcajului la VEGF a fost consemnată la nivelul vaselor din stroma tumorală, fiind factorul de creștere implicat cel mai activ în angiogeneza acestor tumori.

- În ceea ce privește expresia receptorilor VEGF în tumorile CCA am evidențiat faptul că reactivitatea acestora a fost depășită de cea pentru VEGF, iar reactivitatea tumorală pentru VEGFR2 a fost mai scăzută comparativ cu cea la VEGFR1. În general, imunoreactivitatea pentru VEGFR2 a urmat trendul reactivității tumorale pentru VEGF și VEGFR1.
- Subtipurile citologice tumorale de tipul celulelor ductale intercalare-like sau de tip glandular nespecifice au părut să fie cele mai reactive pentru acești receptori. Coexpresia VEGF cu receptorii săi la acest nivel sugerează intervenția unor bucle de reglaj autocrin ce par a fi responsabile de progresia tumorală.
- Imunoreactivitatea mai mare a celulelor endoteliale vasculare pentru VEGFR2 comparativ cu VEGFR1 dovedește rolul major jucat de acest receptor în procesul de angiogeneză din CCA.
- Toți acești markeri pot constitui importante ținte terapeutice mai ales la pacienții aflați în stadii avansate de boală ceea ce ne face să presupunem că cercetarea angiogenezei, a inhibitorilor angiogenezei poate reprezenta în viitor cheia succesului în tratamentul acestei patologii.