

## FACTORUL CD 34 ȘI APARIȚIA METASTAZELOR ÎN CANCERUL MAMAR LOCAL AVANSAT

Camelia Chifu<sup>1</sup>, C. Diaconu<sup>1</sup>, Laurette Cozma<sup>2</sup>, E. Carasevici<sup>3</sup>, Niculina Florea<sup>4</sup>,  
Irina Florea<sup>3</sup>, C. Dragomir<sup>1</sup>

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

2 Laboratorul de Imunologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

3 Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași, Catedra de Imunologie

4 Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

**CD 34 FACTOR AND METASTASES APPEARANCE IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER (Abstract):** Locally advanced breast cancer is a pathology characterized by local aggressiveness and by frequent local and distant recurrences. Although in the USA this stage of disease represents about 5% of all the breast cancers, in Romania the proportion may rise till 30-40%. With the introduction of neoadjuvant chemotherapy the 5 year survival in the III-rd stage breast cancer was estimated to reach 47% in 2003. Further evolution of targeted therapies make us hope to improve both survival and the quality of life of our patients. In our clinic, of the 1000 patients operated for a breast cancer during the last 10 years 39.4% were in a locally advanced stage. The purpose of this study was to identify whether CD 34 or vascular invasion are correlated to the appearance of metastases in locally advanced breast cancer. Of the two factors, CD 34 was the only one to be statistically correlated to the appearance of the metastases ( $p=0.048$ ) and to their earlier onset ( $p=0.024$ ) while classical and non quantified vascular invasion wasn't. In fact, for patients with CD 34 of the value „2” distant metastases appeared earlier than for CD 34 with the value of „1”. Evaluating locally advanced breast cancer by CD 34 will allow to chose a more fit therapy to prevent metastases, eventually by adding bevacizumab to the therapy in order to prevent tumour proliferation and for its anti-angiogenic effect.

**KEY WORDS:** LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER, CD 34, VASCULAR INVASION, METASTASES

Correspondență: Dr. Camelia Chifu, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon”, Bd. Independenței nr. 1, 700111, Iași, România; E-mail: cchifu2000@yahoo.fr\*

### INTRODUCERE

Cancerul mamar este o afecțiune heterogenă și complexă care afectează un număr tot mai mare de femei. Din păcate, la noi, ca și în țările în curs de dezvoltare, multe din pacientele care se prezintă la medic sunt într-un stadiu avansat de boală [1-4].

Problemele ridicate de pacientele prezentând un cancer mamar local avansat sunt multiple, alegerea tratamentului și a secvenței diverselor mijloace terapeutice nefiind întotdeauna simplă. Deseori nu chirurgia este primul gest într-un demers cu viză curativă, intervenția fiind dificilă și riscantă, abordarea acestei patologii fiind realizată de o echipă interdisciplinară formată din chirurg, oncolog, radioterapeut și anatomopatolog. Introducerea chimioterapiei neoadjuvante a avut un rol important în ameliorarea prognosticului, supraviețuirea la 5 ani în stadiul III de boală fiind estimată la 47% în 2003, mult ameliorată față de perioada premergătoare terapiei neoadjuvante [3].

\* received date: 10.09.2009

accepted date: 5.10.2009

Factorul CD 34 este un marker al invaziei vasculare care completează anatomia patologică clasică [5]. Obiectivul studiului a fost de a verifica dacă există o corelație între CD 34 și apariția metastazelor precum și valoarea expresiei CD 34 ca factor de apreciere al prognosticului.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Au fost luați în studiu pacienții operați în Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” din Iași în perioada 2000-2008, fiind selectați doar cei cu un cancer mamar local avansat. Vorbim de pacienți întrucât au existat și bărbați operați în clinica noastră cu această patologie. Dintr-un total de 1000 pacienți operați pentru un cancer mamar în clinica noastră între anii 2000-2008, 394 au fost cancere mamare local avansate, reprezentând 39,4%. Spre deosebire de SUA și alte state cu procente reduse de cancer mamar local avansat (5%), adresabilitatea pacienților de la noi în acest stadiu se apropie de cea din țările în curs de dezvoltare (50%) [1,2]. Pacientele au fost studiate din punct de vedere al invaziei vasculare descrisă de anatomia patologică clasică dar și a markerului CD 34 cuantificat cu valori de „0”, „1”, „2” și „3”, dorindu-se stabilirea existenței unei corelații cu apariția metastazelor.

Datele au fost obținute studiind fișele pacienților, protocoalele operatorii, buletinele anatomopatologice, fișele oncologice din ambulatorul spitalului, date de la cabinetele oncologice teritoriale din județele Botoșani, Neamț, Vaslui, Suceava, Bacău, Galați, chestionarele trimise pacienților privind terapia și evoluția lor, controalele periodice efectuate în clinică, datele de la Direcțiile Județene de Sănătate Publică și de la Birourile de Evidență a Populației privind supraviețuirea pacienților.

### **REZULTATE**

#### ***Invazia vasculară***

Apreciată în cadrul examenului anatomopatologic clasic, invazia vasculară a fost prezentă la 273 din cele 394 de paciente cu un cancer mamar local avansat, reprezentând 69,3%.

#### ***Metastazele și invazia vasculară***

Pacientele la care au apărut metastaze în evoluție și la care invazia vasculară era prezentă reprezintă 68,8% din totalul pacienților cu metastaze; dar invazia vasculară a fost constatată și la 68,9% dintre pacientele fără metastaze. Analiza statistică folosind testul  $\chi^2$  arată că nu există o corelație semnificativă între prezența metastazelor și invazia vasculară,  $p=0,987$ .

#### ***Intervalul de apariție a primei metastaze și invazia vasculară***

Am dorit să verificăm dacă există o corelație între existența invaziei vasculare și intervalul de apariție a primei metastaze. Au fost selectate acele paciente la care era precizat intervalul de apariție a primei metastaze și la care a fost studiată invazia vasculară; s-a constatat că 24 de paciente nu aveau invazie vasculară, iar 51 prezentau invazie vasculară. Intervalul de apariție mediu al primei metastaze a fost de  $27,26 \pm 18,54$  luni (range 0,5 – 84). Deși intervalul de apariție al primei metastaze a fost scurt la pacientele care prezentau invazie vasculară (35,65 luni vs 43 luni), această asociere nu are semnificație statistică ( $p=0,173$ ).

#### ***Factorul CD 34***

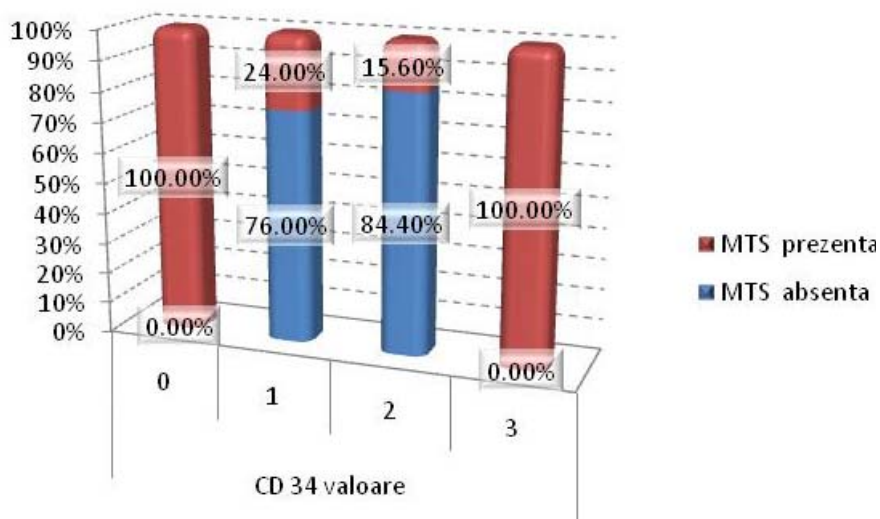
Este un marker al invaziei vasculare (ca și factorul von Willebrand) care completează datele de anatomie patologică clasică. În tot lotul studiat, a fost negativ la o pacientă (1,4%) și pozitiv la 69 (98,6%). CD 34 a fost negativ la o pacientă cu

metastaze și pozitiv la 13 pacienți (92,9%) care au dezvoltat metastaze. La pacientele la care metastazele au fost absente, CD 34 a fost pozitiv la toate cele 47 de pacienți la care CD 34 a fost testat. Analiza statistică arată o semnificație statistică la limită pentru aceste rezultate  $p=0,065$ . Numărul relativ mic de cazuri poate explica aceste rezultate.

Urmărind repartiția pacientelor în funcție de valoarea lui CD 34, ținând cont și de prezența sau absența metastazelor, remarcăm că dintr-un total de 13 cazuri la care metastazele erau prezente și la care se studiase valoarea lui CD 34, 5 pacienți aveau CD 34 cu valoarea „2”, 6 pacienți aveau valoarea „1” și câte o pacientă cu valoarea „0” și respectiv „3” (Tabelul I).

**Tabelul I**  
**Repartiția pacientelor în funcție de valoarea lui CD 34 și prezența metastazelor**

	MTS absente	MTS prezente	Total
0	0	1	1
1	19	6	25
2	27	5	32
3	0	1	1
Total	46	13	59



**Fig. 1** Reprezentarea pacientelor în funcție de valoarea CD 34

Reprezentând grafic aceste date, observăm că pacientele cu metastaze reprezintă 24% din pacientele cu CD 34 cu valoarea „1” și 15,6% din pacientele cu valoarea „2”. Pe cele cu valoarea „0” și respectiv „3” ale lui CD 34 nu le putem comenta ca și procente, fiind doar câte o pacientă și reprezentând 100% (Fig. 1).

Dacă aplicăm testul  $\chi^2$ , observăm că există o semnificație statistică a acestor corelații,  $p=0,048$ , dar aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență datorită numărului mic de cazuri.

### **Intervalul de apariție a primei metastaze și scorul CD 34**

Analiza acestei asocieri a fost posibilă doar la 12 paciente (3% din întregul lot studiat). Dintre acestea, 50% (N=6) au prezentat un scor CD34 „1”, iar 33,33% (N=4) au avut scor CD34 „2”. Câte o pacientă (8,3%) a prezentat scor „0” și respectiv „3”. Intervalul mediu de apariție al primei metastaze a fost de  $7\pm 3,37$  luni la pacientele cu scor „2” și de  $27\pm 15,15$  luni la pacientele cu scor „1”. Această asocieră are semnificație statistică –  $p=0,024$ . Deci intervalul de apariție a metastazelor depinde de valoarea CD 34: când CD 34 este „2” metastazele apar mai rapid decât atunci când scorul CD 34 este „1”. Consistența testului ar trebui verificată pe un număr mai mare de paciente.

### **DISCUȚII**

Invazia vasculară este un marker de agresivitate tumorală. Atunci când densitatea vasculară peritumorală este ridicată, aceasta constituie un factor de prognostic nefavorabil [5]. Atunci când invazia vasculară peritumorală este extensivă, aceasta este corelată cu o supraviețuire fără boală scurtă și cu apariția mai rapidă a metastazelor [6] recomandând o terapie adecvată. Colleoni și colaboratorii [6], constatând evoluția nefavorabilă cu apariția precoce a recidivelor și metastazelor la paciente care prezentau adenopatie axilară negativă dar o invazie vasculară extinsă, au recomandat administrarea chimioterapiei și la aceste paciente la care oncologul ar fi fost tentat să o evite. Pentru tumorile mamare local avansate, invazia vasculară peritumorală ca și un Ki 67 mai mare decât 20% este un factor de prognostic rezervat, indicând riscul de recidivă precoce și de apariție mai rapidă a metastazelor [7].

Întrucât invazia vasculară descrisă de examenul anatomo-patologic clasic este dificil de apreciat ca intensitate, la pacientele noastre a fost testat antigenul endotelial CD 34 evidențiat prin teste imunohistochimice. Acesta este un marker ce permite aprecierea densității vasculare și este corelat cu angiogeneza [5,8,9]. În această lucrare am studiat corelația dintre acești doi factori, invazia vasculară și CD 34, cu intervalul de apariție a primei metastaze la pacientele cu un cancer mamar local avansat, încercând să verificăm care dintre ei prezintă mai mare fidelitate pentru aprecierea agresivității tradusă prin apariția mai precoce a metastazelor.

Dacă pentru invazia vasculară apreciată ca atare, necuantificată, nu s-a găsit o corelație cu semnificație statistică cu apariția metastazelor nici cu intervalul de apariție a primei metastaze ( $p>0,05$ ), pentru CD 34 lucrurile au fost diferite; CD 34 pozitiv a fost corelat cu apariția metastazelor cu un  $p$  aproape de semnificația statistică ( $p=0,065$ ). Altfel spus, un factor CD 34 pozitiv exprimând o modalitate de evaluare imunohistochimică a vascularizației este corelat cu un risc crescut al pacientelor de a dezvolta în evoluție metastaze. Atunci când s-a luat în considerare valoarea lui CD 34, s-a constatat că nu există o corelație statistică cu apariția metastazelor ca eveniment ( $p=0,484$ ). În schimb, valoarea lui CD 34 a fost corelată statistic cu intervalul de apariție al primei metastaze; la pacientele cu scorul CD 34 „2” metastazele au apărut mai repede decât la pacientele cu scor CD 34 „1”.

Am constatat astfel la pacientele noastre cu un cancer mamar local avansat că invazia vasculară nu este corelată cu apariția metastazelor și că nu influențează intervalul de apariție a acestora. Acest lucru este explicat probabil și de neomogenitatea grupului de studiu, terapia neoadjuvantă fiind diferită (o parte din paciente au avut chimioterapie neoadjuvantă, altele nu), de numărul mic de paciente la care s-a evaluat intervalul de apariție al metastazelor, dar și de dificultatea de apreciere a gradului de invazie vasculară- ușoară, moderată, extinsă. Această precizare a intensității invaziei

vasculară am încercat să o realizăm prin evaluarea lui CD 34 cu valori numerice. Trebuie să ținem cont, de asemenea, că atât invazia vasculară cât și CD 34 sunt apreciate pe piesa de exereză și că o parte din paciente au prezentat chimio- sau/și radioterapie anterioară chirurgiei. Este posibil ca această terapie premergătoare chirurgiei să fi modificat din rezultate. În plus, CD 34 a fost apreciat ca valoare la un număr redus de bolnave la care s-a cercetat apariția metastazelor sau intervalul de apariție a primei metastaze.

### CONCLUZII

Deși invazia vasculară clasică și CD 34 sunt ambele în relație cu angiogeneza, doar CD 34 a fost cuantificat și s-a putut stabili existența unei corelații statistice cu apariția metastazelor. Acest lucru ar sugera ca pentru tumorile cu CD 34 cu valoarea „2” să se aplice o chimioterapie mai agresivă, eventual dublată de terapia cu bevacizumab, pentru a preveni apariția metastazelor precoce. Întrucât acest studiu s-a efectuat pe un grup redus de paciente, credem că un studiu mai larg ar fi necesar pentru a verifica aceste rezultate. O comparație cu determinarea VEGF ar putea fi o altă direcție de cercetare, mai ales în perspective terapiei cu bevacizumab pentru a întârzia apariția metastazelor. Există, de altfel, studii despre utilizarea bevacizumabului în neoadjuvanță la pacientele cu cancer mamare local avansate pentru inhibarea proliferării și efectul antiangiogenic [10].

### BIBLIOGRAFIE

1. Solej M, Ferronato M, Nano M, Locally advanced breast cancer in the elderly: curettage mastectomy. *Tumori*. 2005; 91(4): 321-324.
2. Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(1): 51-58.
3. Duraker N, Caynak AC. Prognostic Value of the 2002 TNM Classification for Breast Carcinoma with Regard to the Number of Metastatic Axillary Lymph Nodes. *Cancer*. 2005; 104(4): 700-707.
4. Tyczynski J, Bray F, Parkin DM. *Breast Cancer in Europe, European Network of Cancer Registries*, IARC 2002; 2: 1-4.
5. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast. Second Edition* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
6. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C, Luini A, Veronesi P, Intra M, Galimberti V, Torrisi R, Andrighetto S, Ghisini R, Goldhirsch A, Viale G. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(10): 1632-1640.
7. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Rodriguez J, Veronesi P, Luini A, Intra M, Scarano E, Cardillo A, Torrisi R, Viale G, Goldhirsch A, Colleoni M. Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer*. 2008; 98(11): 1745-1752.
8. Goulding H, Abdul Rashid NF, Robertson JF, Bell JA, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Assessment of angiogenesis in breast carcinoma: an important factor in prognosis? *Hum Pathol*. 1995; 26(11): 1196-1200.
9. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*. 2000; 5(Suppl 1): 37-44.
10. Torrisi R, Bagnardi V, Cardillo A, Bertolini F, Scarano E, Orlando L, Mancuso P, Luini A, Calleri A, Viale G, Goldhirsch A, Colleoni M. Preoperative bevacizumab combined with letrozole and chemotherapy in locally advanced ER- and/or PgR-positive breast cancer: clinical and biological activity. *Br J Cancer*. 2008; 99(10): 1564-1571.