

CANCERUL MAMAR BILATERAL (CMB) - SIMULTAN, SINCRON, METACRON ȘI METASTATIC (ASPECTE TEORETICO-PRACTICE ȘI METODOLOGICE)

**Ion Mereuță¹ – dr.hab.med., prof.univ., Simona Chiaburu² – dr. med., postdoctorand,
1,2,3 IMSP Institutul Oncologic, ^{1,3}IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Veronica Șveț³ – asistent
universitar, Eugen Darii – dr. med. (România)**

e-mail: ion.mereuta@usmf.md¹, chiaburu.simona@mail.ru², veronicashvet@gmail.com³

Rezumat

Articolul argumentează actualitatea cancerului mamar bilateral (CMB) - simultan, sincron, metacron și metastatic. Autorii, prin analiza comparativă, subliniază că până în prezent savanții nu au definit aceste noțiuni și sunt tratate diferit. În unele sisteme de sănătate, timpul apariției și nozologia CGM este determinată prin acte normative ministeriale. Se specifică, că și în serviciul oncologic din Republica Moldova sunt necesare aceste determinări, inclusiv statistice. În studiu au fost incluse 107 bolnave cu CMB, cu vârsta medie cuprinsă între 17-70 ani. Obiectul de studiu a fost cazul îmbolnăvirii CMB și fenomenele studiate factorii de risc a cancerelor bilaterale simultane, sincrone, metacrone și metastatice. Au fost studiate, aspectele CMB - vârsta, TNM și stadiu, preferința anatomică a CM, formele histopatologice. Factorii de risc în apariția CMB simultan, sincron și metacron nu diferă de cei a cancerului unilateral, evidențindu-se că sunt cancere cu forme evolutive particulare, factorii preponderenți fiind cel hormonal și cel genetic. Vârsta medie a cancerului bilateral este 60-69 ce constituie 28,06% ($p > 0,005$). Formele CMB a avut următoarea structură - simultan 6 (5,60%), sincron 36 (32,71%), metacron 48 (44,85%), metastatic 17 (15,88%). În CMB prevalează carcinomul ductal invaziv- 63 (58,87%) cazuri. Cronologic CMB metacron a fost înregistrat la 2 ani 9 (18,76%), la 5 ani 30 (62,5%), la 7 ani 2 (4,16%), la 10 ani și mai mult 7 (14,58%). Afectarea SD 21 (43,75%), SS 27 (56,25%). Analiza comparativă a datelor obținute și cele bibliografice, arată că problema CMB este actuală, complicată și necesită studii complexe. Autorii argumentează necesitatea evidențierii selective în Raportul Statistic Nr.7 “Privind cazurile noi de tumori maligne” și Darea de seamă “Nr.35-săn” “Privind bolnavii cu tumori maligne, localizările multiple independente cu tumori maligne (C97)”, evidențierea lor în rubrică aparte, cele mai frecvente localizări, inclusiv CGM.

Cuvinte-cheie: cancerul mamar bilateral, simultan, sincron, metacron, metastatic, vârsta, TNM stadiu, preferința anatomică, formele histopatologice, factorii de risc

Summary. Simultaneous, synchronous metachronous, and metastatic bilateral breast cancer (theoretical, practical and methodological aspects)

Article argues timeliness of bilateral breast cancer-simultaneous synchronous and metachronous metastatic. The authors, through comparative analysis, points out that until now scientists did not define these terms in different countries, is treated differently. In some health systems, time of occurrence and definition BC is determined by ministerial acts. Specify that the oncology service in Moldova these determinations are necessary, including statistics. The study included 107 patients with BC, with an average age between 17-70 years. The subject of study was a case of morbidity with BC and phenomena's studied cancer risk factors of simultaneous bilateral, synchronous, metachronous and metastatic BC. BC aspects were studied - age, TNM stage and pathological preference of BC, histological forms. Risk factors in the occurrence of simultaneously synchronous and metachronous BC deaths did not differ unilaterally evidencing the evolutionary particular forms of cancer with dominate factors as hormonal and genetic. The average age of bilateral cancer is 60-69 that is 28.06% ($p < 0.005$). Simultaneously forms of BC had the following structure-6 (5.60%), synchronous 36 (32.71%), metachronous 48 (44.85%), metastatic 17 (15.88%). In bilateral BC ductal invaziv carcinoma prevails - 63 (58.87%) cases. Metachronous cancer appearance after 2 years and 9 (18.76%), at 5 years 30 (62.5%), 7 Years 2 (4.16%), at 10 years and more than seven (14.58%). Affection of right breast 21 (43.75%), left breast 27 (56.25%). Comparative analysis of the obtained data and the literature shows that the problem of bilateral BC is an actual problem, complicated and still not studied. The authors argue the need to selective highlight Statistical Report No.7 «On new cases of malignancy» and The statement «Nr.35-san» «About patients with malignant tumors, multiple independent locations of malignancy (C97)» to be highlighted in particular heading, including the most common locations including BC.

Key words: bilateral breast cancer, simultaneous, synchronous metachronous, and metastatic, TNM stage, pathological preference, histological forms, risk factors

Резюме. Двухсторонний рак молочной железы одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический (теоретико-практические и методологические аспекты)

Статья аргументирует актуальность двухстороннего рака молочной железы - одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический. Авторы на основе сравнительного анализа подчеркивают что до сих пор нет единого мнения в трактовке этих понятий. Разные школы, в разных странах, в разных системах здравоохранения, различна. В определенных системах онкологии эти нозологии определены приказами минздрава. Это изменяют и статистические показатели. В исследовании были включены 107 больных с двухсторонним раком молочной железы с возрастом 17-70 лет. Были исследованы разные показатели - возраст, стадия TNM, очередность поражения молочных желез, гистологические формы, факторы риска. Было доказано, что главные факторы в возникновение двухстороннего рака молочной железы - это гормональный и генетический. Средний возраст 60-69 лет, что соответствует 20,06% ($p > 0,005$). Частота возникновения одномоментного рака молочных желез - это гормональный и генетический. Средний возраст 60-69 лет, что соответствует 20,06% ($p > 0,005$). Частота возникновения одномоментного рака молочных желез - 6 (5,6%), синхронного 36 (32,71%), метакронного 48 (44,88%), метаста-

тического 17 (15,88%). Чаше всего встречается дуктальный инвазивный рак - 63 (58,78%). Метакронный рак возникает на 2-ом году 9 (18,76%), на 5 год 30 (62,5%), на 7 -й год 2 (4,16%), на 10-й год 7 (14,58%) правая молочная железа - 21 (43,75%), левая - 27 (56,58%). Авторы подтверждают что проблемы двухстороннего рака молочной железы актуальны и нуждаются в исследовании. Авторы аргументируют необходимость в изменениях статистических отчетов Nr.7 и Nr.35.

Ключевые слова: двухсторонний рак молочной железы, одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический. возраст, стадия TNM, очередность поражения молочных желез, гистологические формы, факторы риска

Introducere

În literatura de specialitate, dar și în practica oncologică sunt descrise cazuri de localizare primitivă bilaterală a cancerului mamar, descrise ca niște forme evolutive particulare - când tumoarea apare simultan, dar și este diagnosticată clinic unimomentan. Incidența cancerelor mamare bilaterale este apreciată de diferiți autori la 0,3 - 12%; 0,2- 11%; 1,2 - 14%. Criteriu clinic principal este afectarea ambelor glande mamare, iar cel care determină formele CMB - simultan, sincron sau metacron este timpul. Majoritatea cercetărilor apreciază cancerul mamar simultan - depistat clinic în ambele glande mamare în același moment, sincron - dacă intervalul între depistarea cancerului unui sân și cancerul la sânul restant este cuprins între 1-6 luni, 1-2 ani, metacron - cancerul depistat și confirmat histologic după 6 luni sau 2 ani de la confirmarea cancerului glandei mamare contralaterale, diferite școli oncologice tractează diferit această problemă. Clinica universitară mamologică IPUSMF "Nicolae Testemițanu" argumentează științific – sincron la 6 luni; metacron după 6 luni de la confirmarea cancerului în prima glandă mamară.

(I. Mereuță și col.), dar actualmente datele statistice nu sunt bazate pe un act normativ. Aceasta a și determinat efectuarea studiului dat.

Scopul lucrării Argumentarea și determinarea diagnosticului CMB.

Metode de cercetare. În cercetare au fost incluse 107 bolnave cu cancer mamar bilateral, cu vârsta cuprinsă 18-70 de ani, care au fost selectate din evidența Cancer Regstru Național.

Rezultate: Au fost analizate 107 cazuri de CMB după grupele de vârstă (tabelul 1), în dependență de forma clinică TNM și stadiu (tabelul 2), formele histopatologice (tabelul 3), a operațiilor efectuate (tabelul 4,5).

Cercetarea a stabilit, că CMB metacron se întâlnește în 44,85% cazuri iar cel sincron - 32,71%. Cel mai frecvent sunt afectate de CMB femeile de vârsta 60-69 de ani cu 28,06%.

Mai frecvent s-a depistat CMB metacron, în 44,8% cazuri. În stadiul I 10%, în stadiul II - 68,2% și în stadiul III și IV -20,6%.

Frecvent s-a depistat cancerul ductal invaziv- 58,9% formele nediferențiate- 3,7%.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavelor cu CMB al GM după grupele de vârstă

Formele a CMB	Grupele de vârstă													
	8-29		30-39		40-49		50-59		60-69		>70		Total	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Simultan	-	-	-	-	1	0,93	1	0,93	2	1,86	2	1,86	6	5,60
Sincron	-	-	4	3,73	7	6,54	9	8,341	11	10,28	5	4,67	35	32,71
Metacron	1	0,93	8	7,47	8	7,47	13	12,14	12	11,21	6	5,60	48	44,85
Metastatic	-	-	-	-	1	0,93	3	2,80	5	4,67	8	7,47	17	15,88
Total	1	0,93	12	11,21	17	15,88	26	24,3	30	28,06	21	19,62	107	100

Tabelul 2

Repartizarea bolnavelor cu CMB în dependență de forma clinică TNM și stadiu

Formele CMB	Stadiu TNM									
	Nr. Bolnav.		T1N0M0 (st. I)		T0-2N0-1M0 T2-3N0-2M0 (st. IIA-IIIB)		T0-4N1-3M0 (st. III)		Total cu CGM	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Simultan	6	5,6	1	16,7	4	66,6	1	16,7	6	100
Sincron	30	33,7	4	11,1	28	77,8	4	11,1	30	100
Metacron	48	44,8	5	10,4	36	75	7	14,6	48	100
Metastatic	17	15,9			5	29,4	12	70,6	17	100
Total	107	100	10	10	73	68,2	24	20,6	107	100

Tabelul 3

Caracteristica bolnavelor cu CMB în dependență de forma clinică și histopatologică

Forme CMB	Nr. Boln. cu CGM		Formele histologice CGM											
			Lobular		Medular		Ductal invaziv		Papilar		Forme nediferențiate		Total	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Sumultan	6	5,6	1	16,7	1	16,7	3	50	1	16,6			6	100
Sincron	36	33,7	2	5,6	1	2,7	30	83,4	2	5,6	1	2,7	36	100
Metacron	48	44,8	10	20,8	5	10,4	25	52	6	12,5	2	4,3	48	100
Metastatic	17	15,9	7	41,1	2	11,8	5	29,4	2	11,8	1	5,9	17	100
Total	107	100	20	18,7	9	8,4	63	58,9	11	10,3	4	3,7	107	100

Tabelul 4

Tratamentul chirurgical al CMB (sincron și metacron)

Tipuri de intervenție chirurgicală	CPMS al GM sincron		CPMM al GM metacron	
	c.a.	%	c.a.	%
Rezecții sectorale simple	1	2,8	2	4,2
Operații organomenajante	2	5,5	4	8,3
Mastectomii radicale	31	86,2	41	85,4
Mastectomii paliative	2	5,5	1	2,1
Total	36	100,0	48	100,0

Analiza determină, că 86,2% din cancerul bilateral sincron au suferit mastectomie radicală și 85,4% din cancerul metacron.

Tabelul 5

Cancerul mamar metastatic, frecvența, eficacitatea metodelor de diagnostic

Organul afectat	Metastaze în organe		Metode de diagnostic a metastazelor	Eficacitatea diagnosticului
	c.a.	%		
Oasele bazinului	4	23,5	Scintigrafia scheletului	75,0±1,4
Vertebrele (lombare, toracice)	5	29,4	Scintigrafia scheletului	76,0±1,8
Plămâni	3	17,6	TC, Radiografia plămânilor	94,7±3,1 98,4±1,9
Ficatul	2	11,8	TC abdomenului USG ficat	87,3±1,2 84,4±1,9
Creier	2	11,8	TC a creierului RMN a creierului	82,4±1,7 98,0±2,2
Rinichii	1	5,9	USG rinichilor, TC renală	86,2±1,3 89,4±2,1
Total	17		Metodele radiologice+radioimagistice	94±2,2

CM metastatic afectează în 29,4% vertebrele preponderent lombare, oasele bazinului în 23,5% și mai rar rinichii - 5,9%. Opinia generală a diferitor savanți, reprezentanți ai diferitor școli oncologice, este că localizarea bilaterală primitivă a carcinomului mamar nu reprezintă o manifestare extremă, dar mai mult o evoluție particulară. Majoritatea cercetărilor constată, că factorii de risc nu sunt diferiți de cei ai cancerului unilateral, dar aceste localizări primar bilaterale, simultane au unele particularități epidemiologice. Caracteristic sunt frecvențele similitudinii morfologice a celor două tumori, sunt atestate cazuri de controversă. Aceasta induce multe probleme de management a diagnosticului, tratamentului, pronosticului etc.

Incidența CMB este de 1,3 - 15% (Heaton K., Peoples G., 1999). Din punct de vedere metodologic - cancerul mamar bilateral simultan - depistat și confirmat unimomentan, sincron, în cazul dacă intervalul dintre depistarea și confirmarea la un sân și la altul este de 1-6 luni (Agelopoulos K., Tidov N. et al., 2003, Newman L., Sahin A., 2005, de la Rochfor Dierea, Asslain B. et al. 1944). Alți autori argumentează, că intervalul de timp e de la 1 lună la 2 ani, cancer metacron - pentru orice cancer controlateral apărut după 6 luni la bolnavele ce au supraviețuit după primul cancer. Școlile oncologice ale țărilor CSI, consideră că cancerul metacron a sânului se determină după 2 ani, de la depistarea și confirmarea primului cancer în prima glandă mamară (Davidov M., 2006, Leteaghin V., 2004).

Cercetările unor autori arată, că CMB sincron are o frecvență de 0,3- 3%, metacron 10% în dependență de criteriul timpului ales (Intra M., Rotmenszn Y. et al., 2004, Veronesi U., 2004, Ieron D., 2000). Autorii argumentază, că până în prezent nu există consens în ce privește descrierea raportului de prioritate a tumorilor la nivelul glandelor mamare (Lesse M., Rosa N., 1982, Colios I., Man S., 2000). În cazurile depistării cancerului mamar simultan bilateral prioritate în diagnostic, se atribuie glandelor mamare cu cea mai avansată tumoare (de la Rochforgiere A., Asselain B., 1994), iar glandele mamare cu indicele T mai mic,

este considerată controlaterală. Referitor la cancerul sincron și metacron, prima tumoare depistată și confirmată este considerată cea primară, iar cealaltă devine contralaterală. Acest criteriu este aplicat și ca regulă după efectuarea USG, mamografiei, TC sau RMN, EP etc. Cei mai ponderali factori de risc a CMB sunt vârsta tânără, premenopauza și nuliparitatea (Frachia A., Robinson D., 1985, Gogas I., Marcopoulos C., 1999), de la vârsta de 50 de ani riscul crește cu 10%, pentru apariția cancerului în glanda contralaterală.

Mulți autori atestă, că majoritatea CMB metacron 56,4% și sincron 50,2% sunt depistate în menopauză (Enghin K., 1998) și anamneza familială (prezența cancerului mamar sau ovarian la rudele de gradul I și II), a determinismului genetic. Predispozițiile genetice sugerate de vârsta tânără, anamneza genetică pozitivă și apariția CMB, ajunge la 25% dezvoltându-se cancer în glanda mamară bilaterală în ultimii 10 ani. Alți autori argumentează rolul factorului radiant. Cercetătorii subliniază, că majoritatea CMB sunt ductal-invazive (Intra M., Rotmensz N., 2004, Gollamali S., Gllman R., 1997), dar și lobulare (necaracteristic pentru cancerul multiplu), caracterul multicentric. E de menționat faptul că cancerelor sincrone au un comportament biologic similar, caracteristic prin similitudini morfologice la nivelul ambelor sâni, dar pot fi și aspecte histologice asociate, diferențierea G1, G2 peste 2/3 din cazuri, asemănări în expresiile receptorilor RE și RP, invazie vasculară peritumorală și expresia Ki - 67 scăzute, volum tumoral redus atât clinic, cât și morfologic (Bremar M., Steinman D., 2001). O problemă metodologică este și cea a similitudinii morfologice a CMB. Mulți autori subliniază problema originii mono- sau biclonale a CMB, a criteriilor de diferențiere a tumorilor primare bilaterale de metastazele controlaterale, accentuând cele histologice - prezența unui component *in situ*, diferențierea histologică sau rezultatul histologic diferit la nivelul celor două glande mamare. Alții subliniază și aspectele cronologice - absența sau existența metastazelor hematogene sau limfogene și intervalul de timp între depistarea la cele două localizări.

Sunt evidențiate și explorările genetice pentru identificarea originii mono- sau biclonală a tumorilor din ambele glande mamare. Este important, ca tumorile primare să fie evidențiate, diagnosticate simultan cu metastazele lor contralaterale. În cazurile când metastazele sunt identificate și confirmate metacron e necesar să se ia în considerație alterările genetice ce pot avea loc sub influența factorilor tratamentului, chimioterapeutici și radiologici. Chiar în aceste condiții savanții au demonstrat aplicând la criteriile clinice, epidemiologice, genetice, că CMB sunt de origine monoclonală (Imyanitov E., Suspitsin E.,

2002). Majoritatea autorilor subliniază, că nu sunt diferențe semnificative între CMB în ce privește indicii de supraviețuire (Mases M., Adamietz I., 1997) și intervalul liber de recurență (Herond V., Komarnicky L., 2000). Pronosticul este cronologic între cele două localizări. Cu cât timpul dintre depistarea și confirmarea diagnosticului între cele două localizări în SD și SS, este mai mic, cu atât pronosticul este mai nefavorabil. Cancerelor sincrone recidivează mai frecvent decât cele unilaterale, dar nu influențează asupra supraviețuirii (Engink B., 1999). Mulți autori argumentează efectuarea mastectomiei bilaterale cu scop de profilaxie, pentru înlăturarea riscului oncologic cu risc genetic și, reconstrucția mamară (Hortmanl, Schoidd, 1999). Această operație a fost efectuată și în Clinica mamologică universitară (Mereuță I. și coaut., 2014).

Pentru cancerelor simultane sau sincrone se preferă tradițional mastectomia bilaterală. Cancerelor metacrone nu provoacă la savanți discuții terapeutice. Atât datele bibliografice internaționale, cât și cele autohtone, atestă, că în procesul diagnosticării CMB trebuie să se țină cont de utilizarea criteriului cronologic, localizării - bilaterale. Depistarea simultană a cancerului mamar nu cumulează riscul oncologic, a caracterului biologic al tumorilor, posibil caracterul primar multiplu al malignității, decât spectrul real al bilateralității cancerului mamar.

Termenul "cancer metastatic" determină - recidivarea, diseminarea și metastazarea CGM și înglobează în sine cancerul primar - metastatic și progresarea procesului tumoral după tratamentul aplicat. Evident, este dificil atât diagnosticul, cât și tratamentul, care are particularitățile sale. Pacientele cu recidivele locale, necesită în primul rând - mastectomie, în cazul efectuării operației organomenajante anterior sau electroexciziei metastazelor, în cazul efectuării anterioare a mastectomiei. După tratamentul chirurgical, ca etapă a tratamentului complex, după indicații și posibilități e necesar de efectuat radioterapia la regiunea recidivei, administrarea polichimioterapiei și a hormonoterapiei. În cazurile metastazării sistemice, preponderent după tratamentul radical, este indicat și tratamentul sistemic. În cazul identificării terapiei sistemice de I linie, trebuie să se ia în considerație individualitatea cazului, în baza particularităților biologice a tumorii, cu scopul atingerii unui rezultat eficace și inofensiv. Metastazele solitare pot apărea atât hematogene, cât și limfogene. Mai mulți autori argumentează posibilitatea metastazării CM prin expresia celulelor și proteinelor ErbB-2. Aname agresivitatea celulelor tumorale o putem determina din tumoarea primară până la apariția metastazelor la distanță. Evident, că metastazele le putem determina prin metode sofisticate - RMN, CT, scintigrafie ș.a.). Metastazele

pot apărea în ficat, creier, oase, plămâni, alte organe). Aceste celule canceroase, pot sta în faza latentă 5-7 ani, dezvoltându-se și evidențiindu-se clinic peste ani în condiții specifice. Metastazele limfogene a CGM apar în ganglionii limfatici regionali - axilari, subclaviculari, subscapulari, în ganglioni limfatici parasternali homolaterali. Pot fi și cazuri particulare. Metastazele hematogene apar mai frecvent în oasele spongioase, plămâni, maduva spinării, rinichi, ficat, creier. Metastazele în oase - de regulă se manifestă prin dureri (în vertebre, oasele bazinului, articulații etc.) care cresc în intensitate. În cazurile Mt în vertebrele lombare simptomatic ne amintește o lumbosalgie uneori pot fi și dereglări sfincteriene. Metastazele în creier - cefalee, slăbiciune generală și în membre, dereglări de vedere pot fi și cognitive. Metastazele în plămâni - tusea seacă uneori cu expectorație, dispnee. Metastazele hepatice - dureri abdominale sau sub rebordul costal drept, ulterior se dezvoltă icterul, scăderea ponderală. Analiza comparativă și experiența proprie, ne dovedește, că supraviețuirea și majorarea perioadei de remisie se poate atesta în cazurile când tumoarea nu metastazează în organele vitale plămâni, creier, ficat, în cazurile afectării secundare nu mai mult de trei organe, dacă celulele metastatice sunt cu receptori pozitivi, dacă tumoarea reacționează pozitiv la chimio- și hormonoterapie, dacă apare posibilitatea de aplicare și a altor metode de tratament. Datorită faptului administrării tratamentului complex la bolnavele cu CMB metastatic au o supraviețuire de 5 ani de 50,9%. În țările europene acest indice este și mai impunător. Putem folosi în diagnosticul metastazelor

și markerii tumorali - CEA, CA15-3, CA 27-29. Ei corelează semnificativ 30-32%.

Concluzii:

1. Factorii de risc în apariția CMB simultan, sincron și metacron nu diferă de cei a cancerului unilateral, evidențiindu-se că sunt cancere cu forme evolutive particulare, factorii preponderenți fiind cel hormonal și cel genetic.

2. Vârsta medie a cancerului bilateral este 60-69 ce constituie 28,06% ($p > 0,005$).

3. Formele CMB a avut următoarea structură - simultan 6 (5,60%), sincron 36 (32,71%), metacron 48 (44,85%), metastatic 17 (15,88%).

4. În CMB prevalează carcinomul ductal invaziv-63 (58,87%) cazuri.

5. Cronologic apariția cancerului metacron la 2 ani 9 (18,76%), la 5 ani 30 (62,5%), la 7 ani 2 (4,16%), la 10 ani și mai mult 7 (14,58%). Afectarea SD 21 (43,75%), SS 27 (56,25%).

6. CM metastatic afectează vertebra 29,4%, creier în 11,8%, plămâni 17,6%.

7. Metodele radioimagingistice de diagnostic a MT au o eficiență de $94 \pm 2,2\%$. Pentru o evidență selectivă în Raportul Statistic Nr.7 "Privind cazurile noi de tumori maligne" și Darea de seamă "Nr.35-săn" "Privind bolnavii cu tumori maligne, localizările multiple independente cu tumori maligne (C97)", evidențierea lor în rubrică aparte, cele mai frecvente localizări, inclusiv CGM.

8. Analiza comparativă a datelor obținute și cele bibliografice arată că problema CMB este o problemă actuală, complicată și necesită studii complexe.