

5. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am.J.Med.genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 2003,118,45-54.
6. Parkin DM, Pasani P., Ferlaz J: Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
7. Proctor R.N. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat.Rev.Cancer*,2001, 1,82-86
8. Quoix E., Moreau L., Les variable determinaantes du pronostic des cancers bronchiques. *Rev.Mal.Respir.*, 2000,17:399-410
9. Zob Daniela, A.Niță, M.Drăgănescu /Neoplazm pulmonar primitiv – a doua localizare la pacienții cu neoplazm mamar. Considerații clinice, etiopatogenice și terapeutice// *Radioterapie și Oncologie Medicală*, V.XI, Nr.3,2005, SRRO, Cluj Napoca. P.163

## **METASTAZELE CEREBRALE ÎN CANCERUL MAMAR**

**Vitalie Machidon**

Institutul Oncologic din Moldova

### **Summary**

The onset of cerebral metastases is a frequent event in the natural history of cancer and an important cause of death. This history of 5 patients with breast cancer primary tumors and cerebral metastases developed from 2 months to 5 years are presented. These cases have been selected from a total of 253 surgical interventions. The significance of the primary tumor histology, angiogenesis and immune mechanisms in the pathogenesis of CNS metastases are discussed.

### **Rezumat**

Metastazele cerebrale sunt un fenomen frecvent în istoria naturală a cancerului și o importantă cauză de mortalitate. Se prezintă 5 cazuri de cancer mamar care au prezentat metastaze cerebrale cu o evaluare de la 2 luni la 5 ani după confirmarea diagnosticului, dintr-un total de 253 de cancer mamar metastazant.

Metastazele cerebrale reprezintă o cauză importantă de mortalitate la pacienții cu cancer. La adult metastazele cerebrale sunt de departe cele mai frecvente tumori intracraniene, iar incidența lor a fost, în ultimele decenii, în creștere datorită îmbunătățirii permanente a terapiilor anticanceroase și consecutiv acestora, creșterea duratei de supraviețuire a pacienților.

Seriile mai vechi arată că metastazele cerebrale apar la 20-30% din toți pacienții cu cancer sistemic (21). Estimările de incidență realizate de primele studii epidemiologice largi, efectuate pe grupuri populaționale în Islanda și Finlanda erau situate între 2,8 până la 3,4 la 100000 indivizi (8,11). Estimări mult mai recente, efectuate prin studii populaționale sau serii autopsice par să arăte o incidență mult mai mare a metastazelor cerebrale, cu o incidență cuprinsă între 8,3 până la 11,1 la 100 000 indivizi. Aceste estimări plasează metastazele cerebrale pe primul loc din toate tumorile intracraniene (20,26). Histologia tumorii primare reprezintă factorul determinant în frecvență și „pattern-ul” însămânțării cerebrale. În ordinea descrescătoare a frecvenței, cancerul pulmonar, al sânului, melanomul, cancerul renal și cel colonic sunt responsabile de majoritatea metastazelor cerebrale. Tumorile cerebrale sunt cauza a 30-60% din totalul metastazelor cerebrale (4,15,16). Cancerul de sân ocupă locul doi ca frecvență, cu un procent cuprins între 10 și 30% (4,15,16). Cancerul renal are o influență de 11% (1,24). În ceea ce privește afinitatea de metastazare cerebrală pe primul loc se află melanomul urmat de cancerul pulmonar și cel al sânului.

În general, intervalul de timp mediu cuprins între diagnosticul tumorii primare și cel al metastazei cerebrale este relativ scurt, cel mai lung fiind în jurul a aproximativ 3,5 ani.

Studiul prezent își propune o selecție de cazuri cu interval de timp de la 2 luni la 5 ani, între diagnosticul tumorii primare și cel al determinării metastazei. S-a realizat o analiză

retrospectivă a 253 cazuri de cancer mamar metastazant în perioada 1985 și 2005, tratate în incinta Institutului Oncologic, Chișinău. Numărul total de pacienți diagnosticați cu metastaze cerebrale a fost de 5, ceea ce reprezintă 1,97% din studiu. Metastazarea cerebrală s-a produs la un interval mediu de timp de 2,1 ani, practic identic față de intervalul mediu de timp din statisticele medicale. Cazurile prezentate au avut un interval de timp de 2 luni și respectiv 5 ani. Doar într-un singur caz intervalul de timp între diagnosticul cancerului primar și cel al metastazei cerebrale a fost mult mai mare decât intervalul mediu de timp din statisticele publicate – 5 ani. În cazul neoplasmelor renale acesta este cuprins în jurul a 1 an de zile (statistici franceze) (13), sau între 1 și 2,3 ani după autori americani (2,12). Pentru cancerul de sân intervalul mediu de timp între diagnosticul cancerului primar și cel al metastazei cerebrale a fost în cazul autorilor francezi cât și a celor americani, cuprins între 2 și 3 ani (13,17). Pentru neoplasmul pulmonar intervalul este deosebit de scurt, cel mai scurt din toate neoplaziile. Acesta este situat între 6 și 9 luni în cazul autorilor francezi (13) și între 2 și 9 luni pentru autorii americani (17,27). Histologia tumorii primare reprezintă factorul major în determinarea frecvenței și „patern”-ului diseminării intracerebrale. În mod teoretic, orice tip de cancer poate metastaza la nivelul sistemului nervos central. În ordinea descrescătoare a frecvenței, neoplasmale ce metastazează cerebral sunt: cancerul pulmonar, cancerul de sân, melanomul, cancerul renal și cel al colului. În seriile autopsice, mai mult de jumătate din pacienți cu metastaze cerebrale au avut drept cancer primar unul pulmonar sau de sân.

În studiul nostru, rezultatul histologic nu a fost posibil de apreciat într-un caz, iar în celelalte cazuri a fost: adenocarcinom - 1, solid - 1, celule canceroase distrofice - 1, patomorfoză gradul IV - 1, (rezultatele histologice nu au fost revăzute). Nu putem realiza o analiză științifică în baza rezultatelor histologice a tumorii primare în caz de metastaze cerebrale. Motiv – un număr mic de cazuri.

Procesul de metastazare al unei tumori este unul foarte selectiv și este constituit dintr-un proces secvențial și interconectat de etape. Pentru a produce leziuni cu răsunet clinic, celulele canceroase trebuie să parcurgă toate aceste etape. După etapele inițiale de transformare și maturare celulară, etapa de vascularizare (angiogeneza) este obligatorie dacă volumul tumorii depășește 1cm<sup>3</sup>. Apoi se realizează invazia locală a țesutului gazdă prin creșterea expresiei genice și a secreției unor enzime (ex: colagenaza). Odată ce celulele canceroase invadează canalele limfatice și vasculare ale țesutului gazdă, ele pot crește în acest țesut, sau o celulă sau un grup de celule se pot detașa în circulație ajungând în sistemul circulator central. Aceste grupuri de celule metastatice devin emboli tumorali. În primul rând, acești emboli tumorali trebuie să supraviețuească apărării imune și non-imune și turbulențelor din sistemul circulator. Apoi se „prind” în patul capilar al unui organ receptor (organul în care se va produce metastaza), extravazează în parenchimul organului, proliferază și formează astfel o micrometastază. Dezvoltarea acestor leziuni microscopice necesită în principal două lucruri importante: asigurarea unui aport vascular corespunzător și depășirea sistemului imun al gazdei. Când metastaza ajunge la un nivel suficient de maturitate, ea poate trimite celule în circulație determinând formarea unor metastaze din celule metastatice (9,10). Cu mai mult de un secol în urmă, Stephen Paget a încercat să găsească un răspuns la întrebarea dacă distribuția metastazelor determinate de un anumit cancer era pur și simplu aleatoare. Pentru aceasta a analizat mai mult de 1000 de înregistrări autopsice la pacientele cu cancer al sânului. Nu a putut să găsească un „pattern” specific al distribuției metastazelor și a emis ipoteza „seed and soil” care sugerează că acest proces nu se desfășoară la întâmplare, ci se bazează pe faptul că anumite celule canceroase („seed” – semințele”) au afinitate specială pentru anumite organe țintă („soil” – „solul”). Metastaza se va forma doar atunci când „sămânța” și „solul” sunt compatibile (6,19). Patruzeci de ani mai târziu, J.Ewing a atacat teoria lui Paget și a emis ipoteza că diseminarea metastatică se datorează unor factori pur mecanici ca rezultat a structurii anatomice particulare a sistemului vascular (7). Ambele teorii au fost folosite separat sau împreună pentru a explica o anumită afinitate a unor cancere de a metastaza în anumite organe în mod special. Este dovedit astăzi că numai anumite clone celulare selectate din neoplasmul primar pot parcurge toate etapele

metastazării. De asemenea, creșterea metastazării în anumite regiuni ale sistemului nervos central este caracteristică anumitor clone celulare funcție de histologia tumorii primare.

În studiul nostru sunt luate în discuție metastazele determinate de un cancer al sânului. Am încercat de a găsi o corelație între stadiul acestui neoplasm și metastazarea cerebrală. Cancerul mamar a metastazat cerebral în 5 cazuri: 2 - în stadiul IIa, IIB - 1 caz, IIIC - 1 caz, stadiul IV un caz. La părerea noastră e greu de efectuat o concluzie în baza acestor date. La fel dificil este de a efectua o concluzie în privința administrării atât a tratamentului preoperator, cât și postoperator în metastazele cerebrale. Am constatat faptul că metastazele cerebrale au beneficiat în 2 cazuri de radioterapie preoperatorie (40-44Gy) a focarului primar și într-un caz de radioterapie hiperdozată -18Gy. Postoperator în 2 cazuri s-a administrat radioterapie și într-un singur caz chimioterapie. Suntem rezervați de a face o concluzie obiectivă la moment, însă nu pierdem speranța, că în urma unui studiu mai amplu, pe viitor, s-ar putea obține date ce ar contribui la elucidarea problemei în cauză.

Intervalul mediu de timp între diagnosticul tumorii primare, cancerul pulmonar și cel al determinării cerebrale este între cele mai scurte dintre toate neoplaziile, fiind cuprins între 2 și 9 luni de zile (17,23).

Cancerul de sân ocupă locul doi ca frecvență între neoplasme, în ceea ce privește metastazarea cerebrală, după cel pulmonar. În populația feminină, cancerul de sân reprezintă cauza cea mai frecventă de metastazare cerebrală, cuprinzând între 5% și 30% dintre toate metastazele cerebrale (25,28). În ceea ce privește afinitatea /asemănare/ acestuia pentru metastazarea cerebrală, ocupă locul al treilea dintre toate cancerurile, după melanom și cancerul pulmonar. Aproape 20-30% dintre pacientele cu cancer de sân vor dezvolta metastază cerebrală (20,28). În ceea ce privește intervalul mediu de timp între diagnosticul tumorii primare și cel al determinării cerebrale în cazul cancerului de sân, acesta este dintre cele mai prelungite, fiind cuprins între 2 și 3,3 ani de la diagnosticare (17,23). Apariția metastazelor cerebrale reprezintă însă, un prognostic prost pentru supraviețuirea pacientului. Fără nici un fel de tratament, durata medie a supraviețuirii este de aproximativ o lună de zile (25). Singura terapie cu corticosteroizi poate crește supraviețuirea la 2 luni (22). Asocierea corticoterapie și radioterapie („whole-brain radiation”) face în medie supraviețuirea să fie cuprinsă între 3 și 6 luni (5,16,18,23). În ceea ce privește durata medie de supraviețuire a unui pacient supus intervenției neurochirurgicale pentru o metastază cerebrală unică, aceasta este cuprinsă între 9 și 14 luni, funcție de diverși factori: tipul de cancer primar, intervalul de timp între diagnosticul tumorii primare și cel al metastazei cerebrale, statusul neurologic și prezența sau absența diseminării sistemice a cancerului (4,5,18,19,22). Două studii prospective randomizate (Patchell-1990 și Vecht-1993) efectuate pentru pacienții cu metastaze cerebrale unice arată că tratamentul complementar, chirurgie urmată de radioterapie, este clar superior unei radioterapii singulare (18,29). Din nefericire, studiile autopsice indică că între 60%-85% dintre pacienții cu metastaze cerebrale au leziuni multiple. Studiile tomografice demonstrează leziuni multiple la aproximativ 50% din pacienți (14). Un progres important în tratamentul metastazelor chirurgicale l-a reprezentat apariția radiochirurgiei. Ea este o alternativă a tratamentului chirurgical, metastaza cerebrală reprezentând leziunea ideală pentru radiochirurgie deoarece este o leziune deseori sferică, de cele mai multe ori net separată de parenchimul cerebral. Există studii care, în privința metastazelor unice, indică o rată de control local și o durată de supraviețuire similare tratamentului neurochirurgical clasic (3) Nu am găsit nici în literatură o explicație clară pentru cazurile cu interval diferit în producerea metastazării cerebrale. Foarte probabil sistemul imun joacă un rol major în controlul metastazării și al apariției eventualelor recurențe. Se pare chiar, în asemenea cazuri particulare, să existe mici nidusuri metastazante cerebrale, etc., care sunt însă menținute în stare dormantă de către un echilibru greu de explicat între agresivitatea neoplasmului și factorii de apărare ai organismului. Atâta timp cât echilibrul este menținut, metastaza este împiedicată să se dezvolte și să atingă o dimensiune la care să fie observată imagistic sau să determine simptomatologie.

## Bibliografie

1. Anderson RS, el-Mahdi AM, Kuban DA, et al: Brain metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology*, 1992. 39:17-20.
2. Badalament RA, Gluck R, Wong GY, Gnecco C., Kreutzer E, Herr HW, Fair WR, Galichi JH,: Surgical treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Urology* 1990;36: 112-117.
3. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210-216.
4. Baker AB:Metastatic tumors of the nervous system. *Arch Pathol Lab Med*, 1942 34:495-537.
5. Dănăilă L, Adam D: Sinteze neurochirurgicale. ED.Ceres, Bucuraști, 2001, cap. Tratamentul metastazelor cerebrale. pg.512-524.
6. Dănăilă L, Adam D: Sinteze neurochirurgicale. Cap. Biologia metastazelor, ED.Ceres, Bucuraști, 2001, pg.501-502.
7. Ewing J: Neoplastic Diseases.6th Ed., W.B.Saunders Co, Philadelphia PA, 1928.
8. Fogelholm R, Uutela T, Murros K: Epidemiology of central nervous systemneoplasms: A regional survey in central Finland. *Acta Neurol Scand*, 1984, 69:129-136.
9. Fidler IJ: Molecular biology of cancer: invasion and metastasis.In:DeVita VT, hellman S,Rosenberg SA (Eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1997,pp.135-152.
10. Fidler IJ: Critical factors în the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth GHA Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1990;50:6130-6138.
11. Guomundsson KR: A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurol Scand*, 1970 46:538-552.
12. Harada Y, Nonormura N, Kondo M, et al: Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;36:230-235.
13. Kehrli P.: Epidemiologie des metastases cerabrales. *Neurochirurgie*, 1999, 45, nr.5, 357-363.
14. Kelly PJ, Kall BA, Goerss SJ: Rezults of computed tomography-based computer-assisted stereotaciic resection of metastatic intracranial tumors. *Neurosurgery* 1988;22:7-17.
15. Lang EF, Slater J: Metastatic brain tumors: Results of surgical and nonsurgical treatment. *Surg Clin North Am*, 1964, 44:865-872.
16. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD. Et al: Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neuro*, 1978, 135:754-756.
17. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA: Brain metastasis. Histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 1996;78:1781-1788.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al: A rondomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
19. Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast.*Lancet* 1889;1:571-573.
20. Posner JB: Neurologic Complications of Cancer. Vol.45. F.A.Davis (Edt.), Philadelphia, 1995,pp.3-14, 77-110.
21. Percy A.K., Elveback LR, Okazaki H. et al: Neoplasms of the central nervous system: Epidemiologic considerations. *Neurology*, 1972, 22:40- 48.
22. Ransohoff J: Surgical management of metastatic tumors. *Semin Oncol* 1975;2:21-28.
23. Sen M, Demiral AS, Cetingoz R et al.: Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis. *Rasdioter Oncol* 1998; 46:33-38.
24. Steinfeld AD, Zelefsky M: Brain metastases from carcinoma of bladder. *Urology*, 1987, 29:375-376.
25. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al.: Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study.*Cancer* 1983;52:2349-2354.
26. Vingo PA, Tong T., Bolden S: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Olin* 45:8-30.
27. Van Eck JH, Ebels EJ, Go RG: Metastatic tumors of the brain. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1965;68:443-462.

28. Vieth RG, Odom GL: Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J Neurosurg 1965; 23:375-383.
29. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or in combination with neurosurgery? Ann Neurol 1993;33:S83-S90

## **CARCINOMUL MAMAR NEINVAZIV – ACTUALITATE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

**Dorina Jovmir, Natalia Rotaru, Simona Chiaburu\***

USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Oncologic din Republica Moldova\*

### **Summary**

#### *The perspective of diagnosis and treatment of the breast carcinoma in situ*

Carcinoma in situ represents a breast lesion that is diagnosed with increasing frequency, mainly due to the wide use of screening mammography. Management options include mastectomy, local excision combined with radiation therapy, and local excision alone. Given that carcinoma in situ is a heterogeneous group of lesions rather than a single entity, and because patients have a wide variety of personal needs that must be addressed during treatment selection, it is obvious that no single approach will be appropriate for all forms of carcinoma in situ or for all patients.

### **Rezumat**

Carcinomul in situ mamar este o maladie, care se depistează tot mai frecvent datorită efectuării pe larg al screeningului mamografic, examenului USG și RMN. Cu părere de rău carcinomul in situ este depistat în RM doar în 2-2,2%, pe când cazurile avansate (stadiile III și IV) alcătuiesc 49%. În studiu este prezentată analiza a 52 cazuri de carcinom mamar neinvaziv în plan de diagnostic și tratament. Cu toate că au fost aplicate diferite metode de tratament, supraviețuirea la 5 ani a fost de 100%, cea ce este în favoarea operațiilor conservatoare de organ. Totuși cele 2% de recidive locale demonstrează necesitatea selectării foarte prudente a modalității de tratament. În plan de depistare a formelor precoce a carcinomului mamar este o necesitate majoră implementarea metodelor contemporane de examen imagistic care permit depistarea carcinomului mamar in situ în 20-40% cazuri.

### **Introducere**

Cancerul glandei mamare este una din cele mai frecvente patologii oncologice, la care incidența este permanent în creștere, inclusiv și în Republica Moldova (a.2000-35,4% ; a.2008-46‰). Mortalitatea prin cancer mamar în ultimii ani a rămas relativ constantă (a.2000-21,8‰ ; a.2008-23,8‰). Mortalitatea constantă pe fondul morbidității în creștere și numărului mare de cazuri avansate (st III – IV au alcătuit în 2008-48,9 %) demonstrează contribuția importantă a metodelor contemporane complexe de tratament a cancerului mamar. O cale importantă pentru micșorare mortalității este depistarea cancerului mamar în stadii precoce. La moment stadiul I alcătuiește în Republica Moldova 7,3 % (2008). În Moldova frecvența CIS constituie 2- 2,2% (cazuri analizate din aa.2000-2005). Implementarea Programului Național de combatere al cancerului mamar prevede ameliorarea depistării pacienților în stadii precoce (Tis, T1 N0 M0). În țările Uniunii Europene, în care Programele Naționale anticancer sânt aplicate de mult timp, cancerul neinvaziv (carcinom in situ) alcătuiește 15-20% (5). De aceea, la moment capătă o importanță primordială problema atât de diagnostic, cât și tratament la pacientele cu cancer mamar precoce, în special carcinomului in situ (Tis).

Conform clasificării internaționale după sistema TNM (2003), carcinomul in situ se atribuie la stadiul 0, iar tumoarea primară este considerată T is.