

Cancerul de sân în contextul cancerelor multiple primitive

Drd. dr. Alexandra Kocsis¹, prof. dr. Ștefan Neagu¹, cercetător științific dr. Octavia Rusu¹, acad. prof. dr. Bogdan Marinescu²

1. Clinica de Chirurgie Generală și de Urgență II, S.U.U.B.
2. Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sărbu” București

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers, with significant morbidity and mortality. It is a common pathology for few specialties: gynecology, surgery, oncology. Multifocal primary cancers, although they represent a rare pathology are becoming more common in medical practice due to several factors such as an aging population, changing lifestyles, effective treatments and aggressive cancer therapy, exposure to carcinogens, etc. Due to the large amount of resources consumed by oncology patients and the severity of the diagnosis, it results the importance of establishing an accurate diagnosis and correct treatment for multiple primary cancers.

Keywords: breast cancer, multiple primary cancers

Rezumat

Cancerul de sân este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cu mortalitate și morbiditate semnificative. Reprezintă o patologie des întâlnită pentru mai multe specialități: ginecologie, chirurgie, oncologie etc. Cancerelor primare multifocale, deși reprezintă o patologie rară, sunt din ce în ce mai frecvente în practica medicală din cauza mai multor factori, cum ar fi: îmbătrânirea populației, schimbarea stilului de viață, tratamente eficiente, dar și agresive în terapia oncologică; expunerea la factori carcinogeni etc. Datorită cantității mari de resurse consumate de pacienții oncologici, cât și a gravității acestui diagnostic, rezultă importanța diagnosticării și stabilirii unui tratament corect în cazul cancerelor multiple primitive.

Cuvinte-cheie: cancer de sân, cancer multiple

Introducere

Cancerul mamar este cel mai diagnosticat cancer la femei la nivel mondial, aproximativ 23% din femeile diagnosticate cu cancer. Ratele cele mai mari se înregistrează în Europa de Est și cele mai mici în estul și mijlocul Africii^(2,6,17,19). În zonele mai dezvoltate economic, ratele sunt mai mari. Zone cu valori tradițional scăzute, cum sunt Europa de Est și Orientul Îndepărtat, înregistrează valori în creștere rapidă⁽⁹⁾. Acesta este efectul unor schimbări în stilul de viață: în comportamentul sexual, obezitatea, consumul de alcool și folosirea anticoncepționalelor orale⁽⁴⁾.

În România, incidența cancerului de sân s-a plasat la 61 de cazuri la 100.000 în 2008⁽²¹⁾. În cadrul a 27 de state din Uniunea Europeană, cele mai mari rate înregistrate în 2008 au fost în Belgia (145 cazuri la 100.000) și cele mai mici în Grecia (57 de cazuri la 100.000)⁽²¹⁾.

Deși publicitatea asupra acestui subiect este în creștere și se încearcă implementarea unor programe de screening și la noi, mulți pacienți sunt descoperiți în stadiile avansate de cancer. Post-menopauză, cancerul mamar are o dezvoltare lentă sub influența factorilor hormonal, fapt care lasă suficient timp în stadiile curabile, dacă este diagnosticat și tratat. La pacientele aflate în premenopauză, tumorile au o creștere mult mai rapidă, fiind și estrogen sensibile în proporții mai mari. Datorită faptului că majoritatea cancerelor de sân sunt descoperite în stadii în care pot beneficia de tratamente cu intenție curativă și că este un tip de tumoră cu evoluție lentă, perioada de supraveghere oncologică este suficient de mare cât să permită depistarea și a altor cancere.

Cancerelor mamare bilaterale se încadrează în limitele supraviețuirii cancerului de sân, deși sunt tumori multiple, datorită faptului că se efectuează controale periodice și agresivitatea acestui cancer nu este foarte mare^(3,8,12). Dacă

există mai multe cancere de etiologie diferită la același pacient, sunt denumite cancere multifocale, multiloculare sau multiple primare. Există mai mulți factori care contribuie la apariția acestora: defecte genetice, expunerea la factori carcinogeni, chimioterapia în antecedente.

În funcție de intervalul de la detecția primului cancer, cancerelor multifocale se împart în: cancere simultane, descoperite în același timp, cancere sincrone, descoperite la un interval cuprins între una și șase luni, cancere metacrone, descoperite la mai mult de șase luni.

Pacienții cu cancere multifocale reprezintă un segment în creștere în cadrul populației oncologice, indiferent de localizarea primei tumori. S-a observat o creștere a incidenței cancerelor multiple primare, inclusiv pentru organe neînrudite ca funcționalitate sau vecinătate. Chimioterapia este considerată una din posibilele cauze în determinarea unui cancer secundar. Cu toate acestea, o proporție de 0,3 - 21,4% din cancerelor multiple analizate în diverse studii statistice^(10,14,20) și 30% în studiul nostru sunt simultane și sincrone, deci tratamentele oncologice nu pot fi incriminate în carcinogeneză. Factorii genetici sunt în curs de investigare și în acest domeniu avem puține informații. Sunt incriminați mai mulți factori de risc în apariția acestor tumori, cum ar fi fumatul, regim alimentar dezechilibrat, obezitatea; precum și factori ereditari^(7,18).

În anii '60, rata de supraviețuire la 5 ani era de aproximativ 30%, cu valori aproape nule de curabilitate. În anii 2000, rata de supraviețuire la 5 ani ajunge la aproximativ 65%, astfel pacienții care au supraviețuit unui cancer devin o problemă reală pentru sistemul sanitar. Cancerelor primitive secundare sau multiple reprezintă în fapt 16% din cancerelor nou-diagnosticate⁽¹⁾. Supraviețuirea în cazul unui diagnostic de cancer este estimată în moduri diferite,

în funcție de scopul propus. Supraviețuirea relativă se calculează prin compararea intervalului de supraviețuire observată cu supraviețuirea de așteptat de la un grup de oameni cu aceleași caracteristici ca și cohorta de pacienți cu privire la vârstă, rasă, sex^(10,15). Supraviețuirea relativă estimează efectul cancerului asupra supraviețuirii în absența altor cauze de deces. Ratele de deces prin cancer, și mai ales prin cancer de sân, plasează România printre țările europene cu mortalitatea cea mai ridicată în 2009⁽⁵⁾.

S-a estimat că riscul de a dezvolta un alt cancer primar după o tumoră malignă de sân este de 12% pentru femei. Acest risc nu a fost calculat pentru bărbați datorită numărului mic de cancere mamare la sexul masculin (1%) și a cazurilor și mai rare în care aceștia dezvoltă o a doua neoplazie primitivă. Riscul scade cu creșterea vârstei și cu timpul.

Agresivitatea tumorilor are un rol important, cu cât prima tumoră este mai agresivă, cu atât supraviețuirea după a doua neoplazie este mai mică. Chirurgia conservatoare s-a dovedit a fi sursă pentru recidivă.

Cele mai frecvent întâlnite cancere secundare unui cancer mamar afectează următoarele organe, în ordine descrescătoare: sân, oase, colon/rect, mușchi (sarcoame), organele hematopoietice (leucemie), plămân, ovar și tiroidă⁽¹¹⁾. Există studii care corelează mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 (din cancerul mamar) cu cancerul de plămân, alături de iradiere^(13,16).

Material și metodă

Este un studiu retrospectiv efectuat pe 50 de pacienți cu cancere multiple primitive. Pacienții din acest studiu au fost selectați din 5 unități sanitare: Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Chirurgie Generală și de Urgență II, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sârbu", Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” - Clinica de Chirurgie Toracică, Institutul Oncologic București - Clinica de Chirurgie, Centrul Oncologic OncoFort București - Secția de Oncologie. Lotul cuprinde 50 de pacienți care au avut cancer de sân și cel puțin o altă neoplazie primară, diferită histopatologic. Numărul tipurilor tumorilor primitive pe care le-au avut individual reprezentanții variază între 2 și 4. Numărul acestor pacienți este redus, cancerele multiple primitive reprezentând o patologie rară.

Datele despre pacienți au fost obținute din foile de observație, buletinele anatomopatologice, analize de laborator, imagistică medicală și, în unele cazuri, și direct de la pacienți.

Toți pacienții au fost sub urmărire oncologică minimum 5 ani, sau până la deces, dacă acesta a survenit primul, de la data diagnosticării primului cancer. În unele cazuri, supravegherea a fost în unități teritoriale, revenind în clinici fie pentru controale periodice, fie pentru intervenții sau stabilirea unei noi conduite terapeutice, în funcție de stadializarea post-terapeutică sau avansarea bolii. Intervalul pe care au fost selectate și urmărite cazurile, deși cu durată variabilă individual, este ianuarie 1991 - mai 2013.

Criterii de excludere din studiu au fost: date incomplete, imposibilitatea urmăririi pe minimum 5 ani sau până la

deces, dacă acesta a survenit primul, absența buletinelor histopatologice care să ateste tipul tumoral.

Limite ale studiului: număr redus de pacienți, deoarece avem de-a face cu o patologie rară, nu a urmărit genetica pacienților, urmărirea acestor pacienți este dificilă, localizarea în diferite organe și aparate a tumorilor necesitând intervenții de diferite specialități. Populația are o complianță la screening și la tratament destul de redusă, pacienții oncologici fie se consideră „vindecați” după prima intervenție, fie migrează între diverse servicii medicale din variate motive.

Variabilele urmărite sunt: date de ordin general, date clinice, analiza unor factori de risc, date biochimice, rezultatele buletinelor histopatologice, date asupra tratamentelor efectuate, comorbiditățile, supraviețuirea până la 5 ani.

Rezultate

Din punctul de vedere al sexului, lotul cuprinde 1 bărbat și 49 de femei. Pacienții din lotul de studiu au avut vârste cuprinse între 27 și 84 de ani, cu o distribuție pe grupe de vârstă astfel: 1 pacient a avut sub 40 de ani, 10 pacienți au avut între 40 și 49 de ani, 18 pacienți au avut între 50 și 59 de ani, 13 pacienți au avut între 60 și 69 de ani, 8 pacienți au avut peste 70 de ani.

Dintre pacienții din lotul de studiu, 38% au fost fumători, analiza statistică prezentându-l ca factor de risc cu valoare semnificativ statistică, $p = 0,081$.

Referitor la numărul de localizări înregistrat, 88% au avut 2 localizări, 10% au avut 3 cancere diferite și 2% au avut 4 tumori primitive. Dacă luăm în considerare intervalul dintre momentele diagnosticării a două tumori nemetastatice la același pacient, pentru lotul nostru, 72% au fost metacrone, 12% au fost sincrone și 16% au fost simultane.

Tipurile de cancere primitive secundare descoperite au fost: 25% pulmonar, 24% cancer de sân, 2% gastric, 2% cancer de col uterin, 2% mediastinal, 2% cancer de palat moale, 2% endometrial, 2% sarcom de perete toracic, 3% de piele, 2% leucemie, 5% ovarian, 7% cancer de pleură, 9% rectal, 11% colonic.

Din punctul de vedere histologic, tumorile mamare au fost reprezentate astfel: 2% displazie, 2% hiperplazie, 4% carcinom mucinos, 4% tumoră epitelială glandulară malignă, 88% carcinom ductal invaziv. Reprezentarea procentuală pe stadii a cancerului mamar a fost: 2% stadiul I, 18% stadiul II a, 40% stadiul II b, 28% stadiul III a, 6% stadiul III b, 6% stadiul IV. Nu au fost pacienți descoperiți cu tumoră *in situ* echivalentul stadiului 0.

Pentru celelalte tipuri de cancer pe care le-au avut pacienții, reprezentarea pe stadii a fost următoarea:

- 10% stadiul 0 echivalentul tumorilor in situ
- 24% stadiul I
- 14% stadiul II a
- 16% stadiul II b
- 10% stadiul III a
- 12% stadiul III b
- 14% stadiul IV.

Agresivitatea tumorilor mamare a fost împărțită în trei categorii: scăzută, medie și ridicată, în funcție de caracteristicile tipurilor histologice de tumori.

Pentru lotul de studiu, 4% din tumori au avut agresivitate scăzută, 8% - medie și 88% - ridicată.

Din punctul de vedere al tratamentelor urmate de pacienți, 48 au fost operați, 42 au urmat curele de chimioterapie, 30 au beneficiat de radioterapie, 11 au beneficiat de terapie hormonală și 9 de terapii de stimulare a imunității. Doar trei pacienți au beneficiat de toate cele 5 tipuri de terapii. Tipurile de operații alese pentru cancerul de sân pentru pacienții din lotul de studiu au fost următoarele: sectorectomie în 12% din cazuri, operația Madden în 63% din cazuri, operația Patey în 19% din cazuri, operația Halsted în 6% din cazuri.

Metastazele au fost prezente în 34% din cazuri. Metastazele au avut ca sursă fie cancerul mamar, fie alt tip de cancer. Metastazele hepatice au fost date în 3 cazuri de cancerul de sân și în 4 cazuri de alt tip de cancer. Metastazele pulmonare au fost date numai de alt tip de cancer și au fost întâlnite în 6 cazuri. Metastazele osoase și pleurale au fost determinate în 2 cazuri de

cancer mamar și în 4 cazuri de altă neoplazie. Metastazele suprarenale și cerebrale au fost găsite într-un singur caz, având ca origine un alt tip de cancer decât cel mamar. Metastazele peritoneale au fost date numai de alt tip de cancer și au fost întâlnite în 2 cazuri. Predispoziția la metastazare a fost determinată de tipul de cancer, cancerul mamar a dat mai puține metastaze decât celelalte tipuri de cancer.

În primul an de la diagnostic au murit 3 pacienți, în intervalul 1-3 ani au murit încă 3 pacienți și până la 5 ani au mai murit încă 2 pacienți, totalul de decese fiind 8.

S-a observat o asociere semnificativ statistică cu prezența metastazelor, $p = 0,061$, indiferent de cancerul care le-a determinat.

Există o asociere semnificativ statistică cu prezența afecțiunilor respiratorii, $p = 0,001$.

Pentru lotul nostru, probabilitatea de supraviețuire la 5 ani este de 83%, valori ceva mai mari decât cele din literatură.

15 paciente au avut cancer mamar și cancer pulmonar. Dintre acestea, 40% au prezentat tumorile de aceeași parte și 60% de parte opusă. Dintre pacientele care

Localizarea metastazelor după sursă lot de studiu

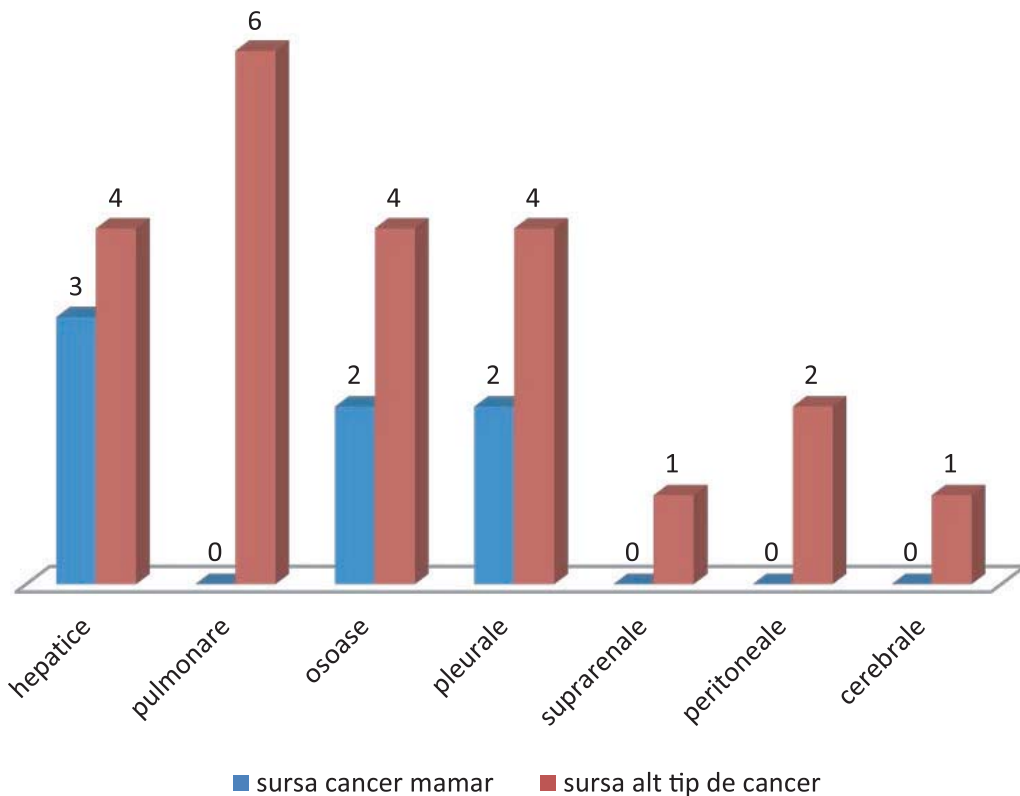


Figura 1. Localizarea metastazelor în funcție de localizare

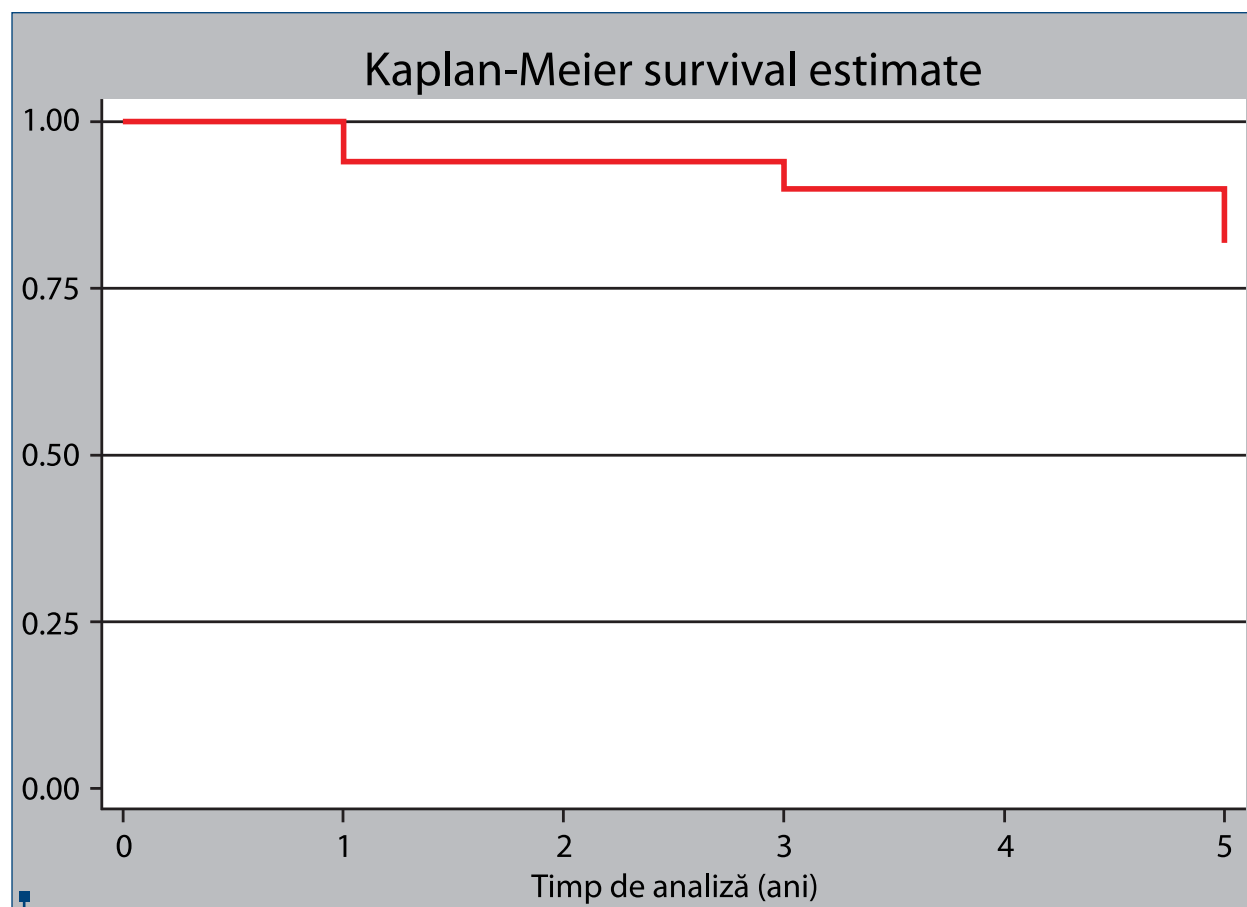


Figura 2. Graficul de supraviețuire

au avut tumori mamare și pulmonare colaterale, una a beneficiat de radioterapie și 5 nu. Dintre pacientele care au avut tumori mamare și pulmonare contralaterale, 2 au fost radiotratate și 7 nu. Acest fapt infirmă, pentru lotul nostru, ipoteza inducerii cancerului secundar pulmonar de către radioterapia aplicată pentru cancerul mamar.

În unele cazuri, radioterapia ar putea fi un factor inductor, deși de exemplu în cancerele pulmonare consecutive unui cancer mamar iradiat nu s-a demonstrat o conexiune (localizarea tumorii pulmonare nu este corelată statistic cu zona de iradiere). În unele cazuri, chimioterapia pentru primul neoplasm diagnosticat ar putea fi un factor determinant în carcinogeneza tumorilor următoare.

Discuții

Cancerul de sân este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cu mortalitate și morbiditate semnificative, reprezentând o afecțiune cu impact asupra sănătății publice și a resurselor sistemului sanitar.

Datorită faptului că majoritatea cancerelor de sân sunt descoperite în stadii în care pot beneficia de tratamente cu intenție curativă și că este un tip de tumoră cu evoluție lentă, perioada de supraviețuire oncologică

este suficient de mare cât să permită depistarea și a altor cancere.

Cancerle primare multifocale, deși reprezintă o patologie rară, sunt din ce în ce mai frecvente în practica medicală, datorită mai multor factori, cum ar fi: îmbătrânirea populației, tratamente eficiente, dar și agresive în terapia oncologică; expunerea la factori carcinogeni. Cancerle primitive secundare sau multiple reprezintă în fapt 16% din cancerle nou-diagnosticate⁽¹⁾.

Sexul feminin, prezent la 98% dintre pacienți, și vârsta, cuprinsă între decadele IV și VI, cu o distribuție pentru lotul studiat de 18 cazuri, reprezentând 36% în grupa de vârstă 50-59 de ani, au reprezentat factori de risc semnificativi. Factorii hormonal devin factori de risc la pacientele care au avut menarha precoce, menopauză tardivă, care nu au născut sau nu au alăptat. Fumatul este un factor de risc pentru cancer, cu valoare semnificativ statistică pentru studiul nostru. Majoritatea pacienților au avut carcinom ductal invaziv cu 20 de cazuri în stadiul II a.

Tipurile de cancer primitive secundare descoperite au fost: 25% pulmonar, 24% cancer de sân, 2% gastric, 2% cancer de col uterin, 2% mediastinal, 2% cancer de palat moale, 2% endometrial, 2% sarcom de perete toracic, 3% de piele, 2% leucemie, 5% ovarian, 7% cancer

de pleură, 9% rectal, 11% colonic. O particularitate a acestui studiu este frecvența mai mare decât în literatură a cazurilor (15, 30%) care au prezentat asocierea cancerului mamar cu cancer pulmonar.

Cancerle multiple au fost: 72% metacrone, 12% sincrone și 16% simultane.

Chirurgia radicală a reprezentat cea mai frecventă opțiune pentru pacienții operați de cancer de sân. Operația Madden a fost practică în 32 de cazuri, 64%. Chimioterapia a fost aplicată la 42 de pacienți, 84%. Prezența cancerelor diferite multiple se asociază cu indicație de repetare a chimioterapiei. Radioterapia a fost aplicată în 30 de cazuri, 60%.

Metastazele au fost prezente în 17 cazuri, cele mai multe metastaze au fost date de alt tip de neoplazie, nu de cancerul de sân, iar ca localizare au fost pulmonare (6 cazuri) și ganglionare (5 cazuri). Pentru cancerul mamar, cele mai multe metastaze au fost osoase. S-a observat o asociere semnificativ statistică cu prezența

metastazelor, $p = 0,061$, indiferent de cancerul care le-a determinat.

Decesul a fost asociat semnificativ statistic cu prezența metastazelor, indiferent de sursa care le-a determinat. 16% din totalul pacienților din studiu au decedat în intervalul de 5 ani de supraveghere.

Comorbiditățile cele mai frecvente au fost: afecțiunile cardiace, afecțiunile psihice, afecțiunile renale, afecțiunile respiratorii; steatoză hepatică, hiperlipemie, hipoproteinemie. Asociere cu valoare marginală s-a regăsit pentru steatoza hepatică, $p = 0,076$. Există o asociere semnificativ statistică cu prezența afecțiunilor respiratorii, $p = 0,001$.

Predicțiile urmărite pentru pacienții din studiul nostru se referă la probabilitatea ca aceștia să supraviețuiască pe un interval de 5 ani de la diagnosticare și la ce afecțiuni sunt mai predispuși.

Probabilitatea de supraviețuire la 5 ani este de 83%, valoare ceva mai mare decât cele din literatură. ■

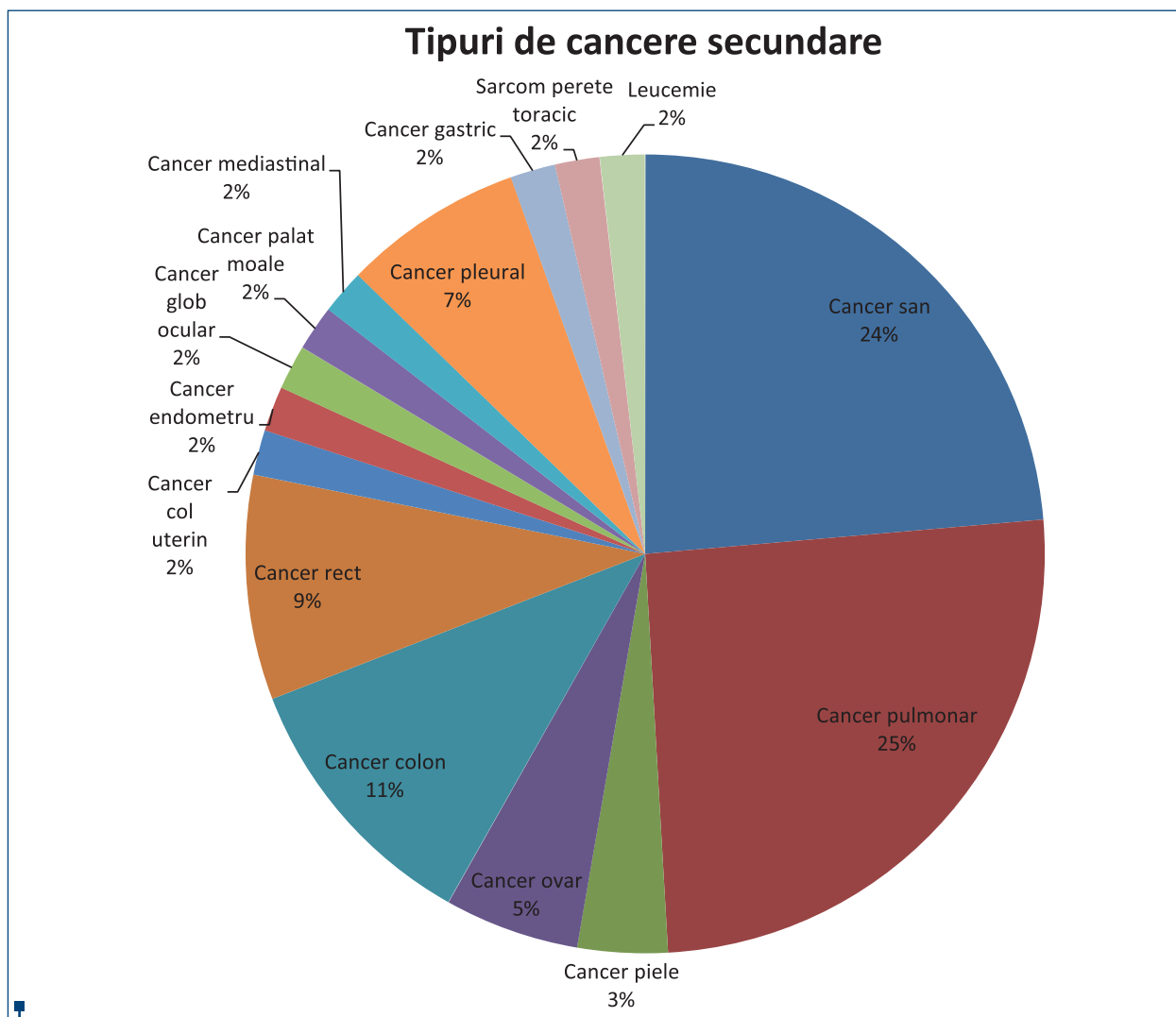


Figura 3. Tipuri de cazuri secundare

Distribuția în funcție de data depistării cancerului secundar

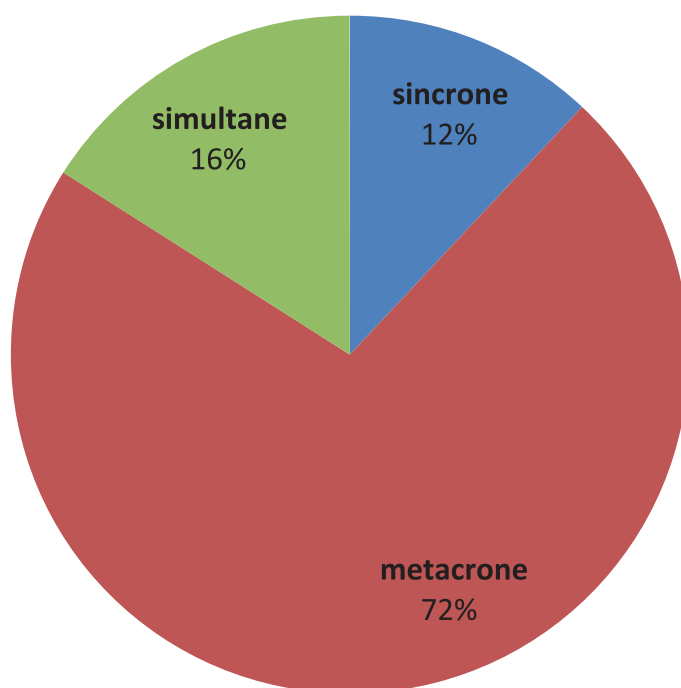


Figura 4. Distribuția în funcție de intervalul dintre diagnostice

Bibliografie

- Alberts D. Second cancers are killing us! *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2006, 15:2019.
- American Cancer Society *Cancer Facts&Figures for African Americans 2009-2010*. Oklahoma City, OK: American Cancer Society; 2009; Accessed May 26, 2009. Available from: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp.
- Bernstein J., Lapinski R., Lynch C., Holford T., Thompson W. Factors influencing mortality among young women with second primary breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2051-8. 29.
- Burns P.E., Dabbs K., May C., et al - Bilateral breast cancer in northern Alberta: risk factors and patient survival. *Can. Med. Assoc. J.*, 1984, 130:881.
- Comisia Europeană: Breast screening cancer statistics, http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Breast_cancer_screening_statistics accesat 08/13/2013.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. *GLOBOCAN 2008 v 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 2011.
- Hartman M., Czene K., Reilly M., Adolfsson J., Bergh J., Adami H.O., Dickman P.W., Hall P.: Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4210-6.
- Heron D.E., Komarnicky L.T., Hyslop T., Schwartz G.F., Mansfield C.M. - Bilateral breast carcinoma. Risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*, 2000, 88:2739.
- Imyanitov E.N., Suspitsin E.N., Grigoriev M.Y. et al. Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. *Int. J. Cancer*, 2002, 100:557.
- Intra M., Rotmensz N. et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in as single institution. *Cancer*, 2004, 101:905.
- Kollias J., Man S., Marafie M., Carpenter K., Pinder S., Ellis I.O., Blamey R.W., Cross G., Brook J.D. Loss of heterozygosity in bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 64:241.
- Raymond J., Hogue C. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973-2000. *Br J Cancer* 2006,94:1745-50.
- Robinson E., Rennert G., Rennert H.S., et al. Survival of first and second primary breast cancer. *Cancer* 1993,71:172-6.
- De la Rochfordiere A., Asselain B., Scholl S., et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994:30:5.
- Rosso S., Ricceri F., Terracini L., Zanetti R. Methodological issues in estimating survival in patients with multiple primary cancers: an application to women with breast cancer as a first tumour, *Emerging Themes in Epidemiology*, 2009, 6:2 doi:10.1186/1742-7622-6-2.
- Rubino C., De Vathaire F., Shamsaldin A., Labbe M., Le M.G. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* 2003, 89(5): 840-6.
- Sankaranarayanan R., Black R.J., Parkin D.M. Cancer survival in developing countries. *IARC Scientific Publications* 145, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1998.
- Vaz-Luis I., Ottesen R.A., Hughes M.E., Marcom P.K., Moy B., Rugo H.S., Theriault R.L., Wilson J., Niland J.C., Weeks J.C., Lin N.U. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012, 14:R129.
- Vyas J.J., Deshpande R.K., Sharma S., Desai P.B. Multiple primary cancers in Indian population: Metachronous and synchronous lesions. *J Surg Onc*, 1983, 23(4):239-49.
- Weigel M. Cancer facts and figures, *Journalist's Resource.org*, 2012.
- Breast cancer incidence statistics <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/incidence/uk-breast-cancer-incidence-statistics#world> accessed 16.06.2013.