

Informații recente privind posibilitățile de diagnostic precoce a patologiei mamare precanceroase

Recent information regarding the early diagnosis possibilities of the precancerous breast pathology

Ruxandra Stănculescu^{1,2}, Cătălin Coroleucă¹, Ciprian Coroleucă^{1,2}, Diana Elena Comandașu¹, Vasilica Bausic^{1,2}

1. Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon”
2. UMF „Carol Davila” București

Correspondență:
Conf. dr. Ruxandra Stănculescu
e-mail: ruxandra_v_stanculescu@yahoo.com

Abstract

Introduction. The primary objective of mammography as a screening method is decreasing breast cancer mortality. In Europe, breast cancer mortality rates have declined significantly in the last 20 years. In Romania there is a discrepancy between the low incidence and the high mortality rate of breast cancer. For this reason, the effectiveness of mammography as screening method should be reassessed. Worldwide there are conflicting data regarding the appropriate age range for screening and the time interval it should be done. **Purpose.** This paper aims to establish a review on current opportunities for early diagnosis of breast lesions and breast screening peculiarities in order to update the therapeutic management according to the latest standards. The ultimate goal is the development of a protocol of investigations according to every stage in patients assigned to high-risk group. **Methods.** Presentation of results of meta-analysis published in prestigious scientific journals with identifying the indicators that measure the efficiency of screening methods. **Results.** The effectiveness of breast screening by mammography is difficult to assess because of the large amount of time needed to assess the results. The literature is controversial on the benefits of mammography as a screening method. Breast screening performed annually brings no additional benefit compared to clinical examination regarding the decrease of mortality for patients in the age group 40-49 years. Mammography has low sensitivity for screening premenopausal patients. For this reason, laboratory investigations (mammography, breast ultrasound and MRI) have combined to stratify risk in this age group. We recommend genetic screening (gene mutations BRCA1, BRCA2) for patients who have an increased risk of inherited predisposition. **Conclusions.** Clinical examination of the breast remains of significant value in the early diagnosis of precancerous lesions, in large part equaling mammographic examination. Breast screening should be performed differentiated by age. Drawing up a national registry is needed to fit patients into risk groups because efficient screening depends on effective organization. **Keywords:** precancerous breast pathology, screening, mammography

Rezumat

Introducere. Obiectivul primordial al mamografiei ca metodă de screening este scăderea mortalității cauzate de cancerul mamar. În Europa, rata de mortalitate a cancerului mamar a scăzut semnificativ în ultimii 20 de ani. În România există o discrepanță între incidența scăzută și rata de mortalitate crescută a cancerului mamar. Din acest motiv, trebuie reevaluată eficacitatea mamografiei ca metodă de screening. La nivel mondial există date contradictorii privind vârsta potrivită pentru screening, precum și intervalul la care acesta ar trebui recomandat. **Scop.** Lucrarea prezintă și propune realizarea unui review referitor la posibilitățile actuale de diagnostic precoce a leziunilor mamare și particularitățile screening-ului mamar în ideea actualizării conduitei terapeutice conform ultimelor standarde. Scopul final este reprezentat de elaborarea unui protocol etapizat al investigațiilor la pacientele încadrate în grup de risc înalt. **Material și metodă.** Prezentarea rezultatelor metaanalizelor publicate în reviste de prestigiu, cu identificarea indicatorilor privind măsurarea eficienței metodelor de screening. **Rezultate.** Eficacitatea screening-ului mamar prin intermediul mamografiei este dificil de apreciat, din cauza intervalului mare de timp necesar pentru a aprecia rezultatele. Datele din literatură cu privire la beneficiul mamografiei ca metodă de screening sunt controversate. Screening-ul mamar efectuat anual nu aduce un beneficiu suplimentar față de examenul clinic în ceea ce privește scăderea mortalității pentru pacientele din grupa de vârstă 40-49 de ani. Mamografia are o sensibilitate scăzută pentru screening-ul pacientelor aflate în premenopauză. Din acest motiv, investigațiile paraclinice (mamografia, ecografia mamară și RMN) trebuie coroborate pentru a stratifica riscul în această grupă de vârstă. Se recomandă screening-ul genetic (mutații ale genelor BRCA1, BRCA2) pacientelor care prezintă un risc crescut de a avea o predispoziție moștenită. **Concluzii.** Examenul clinic al glandei mamare rămâne cu valoare semnificativă în diagnosticul precoce al leziunilor precanceroase, egalând în bună parte examenul mamografic. Screening-ul mamar trebuie efectuat diferențiat pe grupe de vârstă. Întocmirea unui registru național este necesară pentru a încadra pacientele în grupe de risc, deoarece screening-ul eficient depinde de organizare eficientă. **Cuvinte-cheie:** patologie mamară precanceroasă, screening, mamografie.

Introducere

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă patologie neoplazică amenințătoare de viață diagnostică la femeii la nivel mondial. În țările mai puțin dezvoltate reprezintă principala cauză de deces la femeii. În țările dezvoltate, această patologie ocupă locul al doilea după cancerul pulmonar. În 2008, incidența cancerului de sân a înregistrat valori între 19,3/100.000 în Africa de Est până la 89,9/100.000 în Europa de Vest⁽¹⁾. Incidența cancerului mamar în România este în creștere, reprezentând 25/100.000 femei în 1988 și ajungând la 50,56/100.000 de femei în anul 2006. Mortalitatea prin cancer mamar a crescut de la 11,2/100.000 în anul 1960 ajungând la 23,88/100.000 în anul 2006⁽²⁾.

De-a lungul anilor au fost propuse mai multe definiții ale screening-ului⁽³⁾. Dintre acestea, cea mai elocventă rămâne totuși definiția propusă de către Comisia pentru Afecțiuni Cronice din SUA: „identificare precoce a unor afecțiuni sau anomalii prin efectuarea de teste, examinări sau proceduri care pot fi aplicate rapid”⁽⁴⁾.

Formele incipiente de cancer mamar sunt dificil de diagnosticat în stadiu asimptomatic. În această fază, modificările apărute nu au răsunet clinic și pot fi identificate doar prin intermediul investigațiilor imagistice. Din această cauză, există o dezbateră la nivel mondial în ceea ce privește momentul oportun (vârsta și intervalul de timp) și recomandarea unui test screening de elecție. Pentru a identifica populația aflată într-o categorie de risc mediu sau ridicat este nevoie de stratificarea riscului de cancer mamar.

Metodele de screening în patologia oncologică au ca scop identificarea neoplaziilor într-un stadiu incipient care să permită rezecția chirurgicală completă și instituirea unei terapii în scop curativ. Scopul este de a scădea rata cazurilor incurabile și totodată rata mortalității prin cancer⁽⁵⁾.

În ultimii 20 de ani s-au înregistrat progrese în ceea ce privește cancerul mamar. Aceste informații au determinat unii autori să reevalueze eficacitatea mamagrafiei ca metodă de screening.

Examenul clinic al glandei mamare

Examenul senologic joacă un rol important în depistarea cancerului mamar. Metoda este ușor de executat, cu condiția ca normele inspecției și palpării să fie bine cunoscute și atent implementate de către medic. Examenul senologic are un impact pozitiv asupra scăderii mortalității prin cancer mamar deoarece poate depista între 14 și 21% din formațiunile tumorale mamare. Este important ca anamneza și istoricul familial al pacientei să fie detaliate pentru a putea identifica posibili factori de risc.

Autoexaminarea mamară

Autoexaminarea mamară și beneficiile ei trebuie explicate pacientelor cu ocazia fiecărei vizite la medicul ginecolog. Această metodă poate contribui la detectarea în stadii incipiente a unor formațiuni tumorale și permite adoptarea unei conduite terapeutice prompte. În studiul publicat de Hein și col. în 1982 se constată faptul că 81%

din formațiunile tumorale mamare au fost descoperite prin autoexaminare⁽⁶⁾.

Tehnica autoexaminării trebuie să fie explicată și însușită în special de pacientele care au un risc crescut de a dezvolta neoplasm mamar la o vârstă tânără. În această categorie includem pacientele cu: antecedente familiale de cancer mamar, tratament cu radioterapie (pentru limfom Hodgkin) sau iod radioactiv pentru cancer tiroidian^(7,8,9).

Pacientele care prezintă o predispoziție genetică pentru cancer mamar (purtoare a genelor BRCA1 și BRCA2) necesită autoexaminare mamară efectuată o dată pe lună⁽⁷⁾. De asemenea, este recomandat ca pacienta să fie consultată și să efectueze investigații imagistice anual (ecografie, mamografie sau RMN, după caz).

Pacientele care efectuează periodic autoexaminarea mamară au o șansă în plus de a descoperi o formațiune tumorală într-un stadiu incipient și prezintă o rată de supraviețuire mai mare.

Scala Gail

Unul dintre instrumentele recomandate pentru evaluarea factorilor de risc ai cancerului mamar este scala Gail. Această scală ajută stratificarea riscului ținând cont de vârstă, istoricul familial de patologie mamară, istoric familial de cancer mamar la rudele de gradul I, apariția menarhei la mai puțin de 12 ani, apariția primei sarcini înainte de vârsta de 30 de ani⁽¹⁰⁾. Această metodă are aplicabilitate practică discutabilă din moment ce 70% dintre pacientele care dezvoltă cancer mamar nu au alți factori de risc identificabili în afară de vârstă⁽¹¹⁾. Scala Gail pare să fie mai potrivită ca un instrument de supraveghere epidemiologică decât pentru stratificarea riscului personal. Dezavantajul acestei tehnici este că uneori subestimează riscul sau supraestimează riscul în anumite populații⁽¹²⁾.

Investigații imagistice

Mamografia este o investigație imagistică folosită pentru screening-ul cancerului mamar. Mamografia are o sensibilitate de aproximativ 79%^(13,14,15). Trebuie menționat faptul că sensibilitatea acestei investigații scade cu vârsta din cauza structurii dense a țesutului mamar. Țesutul fibroglandular reprezentat în exces conduce la o rată ridicată de rezultate fals-negative⁽¹⁶⁾.

Ecografia mamară este o investigație complementară care începe să câștige teren. Este o investigație minim invazivă, ușor de efectuat. Această investigație este în general cunoscută a fi înalt dependentă de operator, necesitând un medic cu experiență pentru a obține un rezultat corect. Ultrasonografia reprezintă o metodă eficientă și ieftină pentru a evalua și a diferenția masele chistice ale sânului de cele solide. Ultrasonografia a dobândit un loc important în aprecierea și caracterizarea formațiunilor tumorale mamare. Trebuie menționat faptul că ecografia permite urmărirea evoluției fie naturale, fie după tratamentul leziunilor. Ultrasonografia este folosită și în scop intervențional: ghidarea biopsiilor cu ac fin, aspirarea unui chist, biopsie percutană și drenajul abceselor.

Rezonanța magnetică nucleară are o sensibilitate mai mare comparativ cu mamografia. RMN-ul este necesar

pentru a completa investigațiile în cazul pacientelor tinere care prezintă o densitate mamară crescută.

Screening genetic

Metodele de screening genetic includ depistarea genelor BRCA1 și BRCA2. Aceste gene sunt identificate prin analiza indirectă a ADN-ului și clonare pozițională. Mutațiile BRCA1 și BRCA2 se regăsesc la aproximativ 20% din cazurile familiale de cancer mamar. Prezența mutațiilor BRCA1 și BRCA2 variază de la un grup etnic la altul, cât și geografic. Astfel, mutațiile se întâlnesc la evreii Askenazi și în țări din estul și sudul Europei. Dintre criteriile clinice acceptate pentru efectuarea testării BRCA ghidurile menționează cel mai frecvent existența unui istoric familial de cel puțin trei cazuri de cancer de sân și/sau ovarian, din care cel puțin un caz instalat sub vârsta de 50 de ani; două cazuri de cancer de sân manifestate sub vârsta de 40 de ani; cancer de sân diagnosticat la un bărbat și cancer de sân sau ovarian la femei tinere; femeie din rândul evreilor Askenazi cu cancer de sân diagnosticat sub vârsta de 60 de ani. Femeile cu mutații genetice BRCA 1 și 2 necesită autoexaminări lunare, examinări clinice ale sânilui de două ori pe an, iar după vârsta de 25-30 de ani mamografiile și evaluării prin rezonanță magnetică nucleară. Investigația trebuie efectuată după obținerea unui istoric detaliat al bolii și efectuarea unei anamneze amănunțite^(17a; 17b).

Screening citologic

O metodă eficientă de screening relativ nouă este reprezentată de examenul citologic. Această metodă prezintă anumite caracteristici similare citologiei Babeș-Papanicolau folosită pentru screening-ul cancerului de col uterin. Ambele teste se bazează pe examinarea citologică a modificărilor apărute în celulele epiteliale. Spectrul de transformări care pot să apară de la un examen normal până la cancer invaziv includ: hiperplazie, atipie sau cancer *in situ*.

Într-un studiu publicat în anul 2005, Hartmann et al. au demonstrat că prezența celulelor epiteliale atipice este asociată cu creșterea de 4-5 ori a riscului de a dezvolta neoplasm mamar⁽¹⁸⁾. Este important să menționăm că biopsia aspirativă cu ac fin are aceeași valoare predictivă pentru stratificarea riscului de cancer mamar comparativ cu biopsia deschisă.

Examenul citologic al lichidului obținut prin aspirat de la nivelul mamelonului poate fi folosit pentru a identifica paciente asimptomatice care prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer mamar.

Există mai multe studii care susțin că atipia epitelială ductală poate fi folosită ca un biomarker eficient pentru a identifica pacientele cu risc crescut în stadiul asimptomatic^(19,20).

Recomandările ghidurilor internaționale

Ghidurile internaționale conțin recomandări diferite privind utilizarea autoexaminării, mamografia la femeile cu vârste cuprinse între 40 și 49 de ani și utilizarea RMN-ului ca metode de screening pentru cancer mamar, însă se

pun de acord cu privire la utilizarea mamografiei ca metodă de screening la femeile cu vârste cuprinse între 50 și 74 de ani, cu mici diferențe asupra frecvenței screening-ului. Aceste recomandări sunt sumarizate în tabelul 1. Trebuie menționat faptul că unele dintre aceste recomandări sunt în curs de revizuire în urma informațiilor noi din literatură.

Pacientele trebuie informate referitor la valoarea predictivă a mamografiei ca test screening, cât și referitor la posibilitatea apariției rezultatelor fals-pozitive sau fals-negative. De asemenea, trebuie informate despre posibilitatea investigațiilor suplimentare necesare pentru stabilirea diagnosticului în urma obținerii rezultatelor screening-ului. Femeile cu risc de cancer de sân mai mare de 20% vor fi supuse unui program de screening extins. Riscul de cancer mamar este stabilit pe modele de risc bazate pe istoric familial, ca: BRCA1/2, BODICEA sau Claus, dar cu mutații BRCA negative sau netestate⁽²¹⁾.

Pentru teste BRCA 1 și 2 pozitive se recomandă metode avansate de screening și se vor discuta metodele de reducere a riscurilor.

Recomandarea de screening făcută de către American Cancer Society pacientelor aflate în grupa de risc crescut pentru cancer mamar este mamografia începând de la vârsta de 30 de ani. În cazul femeilor aflate în premenopauză densitatea țesutului mamar scade sensibilitatea mamografiei. Din acest motiv, este recomandat ca investigațiile paraclinice complementare să includă ecografie mamară și RMN. Coroborarea acestor investigații oferă o sensibilitate de 94%⁽²²⁾. În cazul pacientelor de vârstă adolescentă investigația imagistică de elecție este ecografia mamară. Neoplasmul mamar are o incidență scăzută la pacienta adolescentă.

În studiul publicat în 2014, Miller et al. au investigat un lot de paciente alcătuit din 89835 de femei. Pacientele au fost urmărite pe o perioadă de 25 de ani. În această perioadă autorii au observat o rată de mortalitate similară între lotul de paciente care au efectuat mamografie și lotul martor. Acesta este unul din cele mai ample studii derulate pentru a evalua eficacitatea screening-ului de cancer mamar cu ajutorul mamografiei⁽²³⁾. În cadrul grupei de vârstă 40-59 de ani autorii au concluzionat că mamografia nu aduce nici un beneficiu față de examenul senologic în ceea ce privește mortalitatea prin cancer de sân. Observațiile efectuate de Miller et al. sunt în concordanță cu cele obținute de Mukhtar et al. în anul 2013⁽²³⁾.

Evaluarea eficacității mamografiei ca metodă de screening este o problemă controversată. Unii autori consideră faptul că trebuie să existe o perioadă de timp destul de mare între începerea procesului de screening și observarea unei scăderi în incidența mortalității⁽²⁴⁾.

Concluzii

Examenul clinic al glandei mamare rămâne cu valoare semnificativă în diagnosticul precoce al leziunilor precanceroase, egalând în bună parte examenul mamografic.

Screening-ul mamar trebuie efectuat diferențiat pe grupe de vârstă. Este nevoie ca pacientele să fie încadrate într-o grupă de risc pentru aplicarea unei metodologii optime de diagnostic, supraveghere și tratament.

Tabelul 1 Recomandările ghidurilor internaționale

Ghid	ACS (American Cancer Society)	USPSTF (US Preventive Services Task Force) - 2009	ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) - 2011
Mamografie	40-49 de ani		
	Anual	Nu se recomandă de rutină (Recomandare clasa C)	Anual
	*Continuând atâta timp cât femeia are o stare bună de sănătate		Bienal (în funcție de riscul fiecărei paciente)
	50-59 de ani		
	Anual	Bianual (Recomandare clasa B)	Anual/Bienal
	60-70 de ani		
	Anual	Bianual (Recomandare clasa B)	Anual/Bienal
	>74 de ani		
	*Anual	Nu există suficiente date cu privire la beneficiile screening-ului	
RMN		Insuficiente date asupra superiorității mamografiei digitale sau a RMN-ului comparativ cu mamografia convențională	Nu este recomandat pentru pacientele cu risc mediu de cancer de sân.

Întocmirea unui registru național de screening pentru cancerul de sân este necesară deoarece screening-ul eficient depinde de organizare eficientă.

Screening-ul mamar efectuat anual nu aduce un beneficiu suplimentar față de examenul clinic în ceea ce privește scăderea mortalității pentru pacientele din grupa de vârstă 40-49 de ani.

Mamografia efectuată anual nu are ca rezultat scăderea mortalității prin cancer mamar.

Mamografia trebuie revizuită ca metodă de screening, având în vedere costurile ridicate în comparație cu beneficiile obținute.

Este necesar ca pacientele să cunoască beneficiile autoexaminării. ■

Bibliografie

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. Mar 2015;65(2):87-108.
- Ministerul Sănătății România, www.ms.ro, N.p., 2015. Web. 14 Apr. 2015.
- Wald NJ. Guidance on terminology. *J Med Screen* 2001;8:56.
- Commission on Chronic Illness. Chronic illness in the United States: prevention of chronic illness. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1957.
- Miller, A. B. (2010). Conundrums in screening for cancer. *Int. J. Cancer*, 126: 1039-1046. doi: 10.1002/ijc.25081.
- Hein K, Dell R, Cohen MI: Self detection of a breast mass in adolescent females. *J Adolesc Health Care* 3:15-17, 1982.
- Burke W, Daly M, Garber J: Recommendations for follow up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 277:997-1003, 1997.
- Bhatia S, Robinson L, Oberlin O, et al.: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkins disease. *N Engl J Med* 334:745-751, 1996.
- Green DM, Edge SB, Penetrante RB, et al.: In situ breast carcinoma after treatment during adolescence for thyroid cancer with radioiodine. *Med Pediatr Oncol* 24:82-86, 1995.
- West J G, Hollingsworth A: Screening for breast cancer risk in the obstetric/gynecological setting: a breast surgeon's perspective. *Expert Rev. Obstet. Gynecol*. Vol. 3, No. 1, Pages 59-63 (doi:10.1586/17474108.31.59). 2008.
- Hollingsworth A. The truth about breast cancer risk assessment. The National Writer's Press, Aurora, CO, USA, 5, 2000.
- Gail MH, et. al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J. Natl Cancer Inst.* 1989;81(24): 1879-1886.
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al.: Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 138 (3): 168-75, 2003. [PUBMED Abstract].
- Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al.: Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 209 (2): 511-8, 1998. [PUBMED Abstract].
- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al.: Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 276 (1): 39-43, 1996. [PUBMED Abstract].
- Lawrence S. Neinstein; Breast Disease in Adolescents and Young Women. *Pediatric Clinics of North America*, Volume 46, Issue 3, Pages 607-629.
- J. Balmaña, O. Diez, I. T. Rubio & F. Cardoso, BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Publicat in Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi31-vi34.2011 doi:10.1093/annonc/mdr373.
- Malone KE, Dailing JR, Doody DR et al., Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res.* 66, 8297-8308 (2006).
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MA et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353(3), 229-237 (2005).
- Wrensch MR, Petrakis NL, Miike R et al. Breast cancer incidence in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *J. Natl Cancer Inst.* 93 (23), 1791-1798 (2001).
- Proctor KAS, Rowe LR, Benz JS. Cytologic features of nipple aspirate fluid in using an automated non-invasive collection device: a prospective observational study. *BMC Womens Health.* 5(10) 1-14, 2005.
- A J Lee, A P Cunningham, K B Kuchenbaecker, N Mavadda, D F Easton, A C Antoniou. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *British Journal of Cancer.* 110, 535-545. Doi: 10.1038/bjc.2013.730. 2014.
- Saslow D, Boetes C, Burke W et al., American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J. Clin.* 57, 75-89 (2007).
- Miller A.B., Wall C, Baines C. J, Sun P, To T, Narod SA et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348 :g366
- Mukhtar, T. K., D. R. Yeates, and M. J. Goldacre. Breast Cancer Mortality Trends In England And The Assessment Of The Effectiveness Of Mammography Screening: Population-Based Study'. *Journal of the Royal Society of Medicine* 106.6 (2013): 234-242. Web. 15 Apr. 2015.