

Relația mastopatie fibrochistică - cancer mamar

V. Habor¹, A. Habor², C. Copotiu¹, A. Panțiru¹

¹Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu-Mureș

Rezumat

Mastopatiile fibrochistice pun o problemă esențială: relația lor cu neoplasmul mamar. Eventuala lor responsabilitate privind creșterea riscului apariției unui carcinom mamar se poate situa la două nivele: fie ca marker al unui teren predispozant, fie ca leziune histologică "precanceroasă". Dificultatea diagnosticului dintre leziunile benigne proliferative și cancer întăresc seducătoarea ipoteză a continuității: inițierea cancerului se face nu plecând de la un epiteliu mamar normal, ci numai după o serie de proliferări epiteliale. Studiul cuprinde analiza a 667 de intervenții chirurgicale la nivelul glandei mamare, dintre care pe piesele de biopsie un număr de 115 cazuri (17%) conțin leziuni de cancer asociate cu mastopatie proliferativă. De asemenea asocierea celor două leziuni scade vârsta medie a incidenței cancerului mamar, sugerând prezența hiperplaziei epiteliale ca factor de risc în apariția cancerului mamar.

Cuvinte cheie: mastopatie fibrochistică, cancer mamar, hiperplazie epitelială

Abstract

Fibrocystic breast disease - breast cancer sequence

Fibrocystic breast disease has developed a major issue: the breast cancer sequence. Its involvement regarding the increase of breast cancer risk has 2 aspects: it may be either the marker of a prone tissue or a premalignant histological defect. Difficult differential diagnosis of benign proliferative breast lesion and

carcinoma led to the idea of sequency between the two: cancer does not initiate on normal mammary epithelia; it takes several proliferative stages for it to occur. In our series we analyzed a number of 677 breast surgical procedures where the pathologic examination reveals 115 cases (17%) of coexistence between cancer and fibrocystic breast disease. This aspect has proved to be related to earlier debut of breast cancer, suggesting that epithelial hyperplasia is a risk factor for breast cancer.

Key words: fibrocystic breast disease, breast cancer, epithelial hyperplasia

Introducere

Mastopatiile benigne pun o problemă esențială a relațiilor cu neoplasmul mamar (1). Eventuala lor responsabilitate privind creșterea riscului apariției unui carcinom mamar se poate situa la două nivele: fie ca marker al unui teren predispozant, fie ca leziune histologică "precanceroasă" (2,3).

Dacă aceste date sunt exacte, devine indispensabilă izolarea unei populații de risc. Depistarea histologică a acestei populații purtătoare a unei mastopatii cu risc mărit este în același timp dificilă prin absența specificității clinice și mamografice a acestei leziuni. În final se pune problema unui tratament profilactic și a momentului indicației chirurgicale pentru a nu lăsa neobservat un cancer debutant (4).

Diferitele studii statistice au ajuns la concluzii variate și nu este foarte sigur că ar exista o legătură între leziunile benigne și cancerul de sân. Se pune întrebarea dacă e justificată denumirea de boală unui proces care afectează clinic 50% dintre femei iar histologic peste 60% și care poate fi considerat ca o reacție a țesutului epitelial și stromal la o stimulare hormonală (5,6).

Correspondență:

Vasile Habor
Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean
de Urgență Târgu-Mureș
Gh. Marinescu, 50, Târgu-Mureș
E-mail: vasilehab@yahoo.com

Există de asemenea argumente care susțin ipoteza că mastopatia fibrochistică este responsabilă de creșterea riscului de apariție a cancerului mamar, motiv pentru care am efectuat prezentul studiu (1,7).

Material și Metodă

Materialul folosit în acest studiu cuprinde buletinele histopatologice pe o perioadă de 5 ani (2001-2005) ce corespund intervențiilor chirurgicale efectuate la nivelul glandei mamare pentru afecțiuni maligne și benigne.

S-a luat în considerare frecvența leziunilor benigne, a celor benigne și asocierea celor două la nivel microscopic după caracteristicile histopatologice și repartitia pe grupe de vârstă.

Rezultate

Din 677 intervenții chirurgicale la nivelul glandei mamare, 267 au fost efectuate pentru cancer mamar, 295 pentru mastopatii fibrochistice, iar la un număr de 115 intervenții chirurgicale pe buletinul histopatologic s-a observat asocierea dintre mastopatia fibrochistică proliferativă sau funcțională și cancerul mamar.

Repartizarea cancerului mamar și a mastopatiei fibrochistice pe grupe de vârstă arată o incidență crescută a cancerului la grupele de vârstă 50-60 ani și peste 60 ani, în timp ce mastopatia afectează preponderent femeile între 30 - 50 ani (Fig. 1).

Asocierea cancer mamar- mastopatie fibrochistică proliferativă a fost la femeile cu vârste între 40-60 ani (Fig. 2).

Din punct de vedere anatomopatologic, pondrea cea mai mare (59,55%) dintre cazurile cu cancer mamar au prezentat un carcinom ductal infiltrativ, urmată de carcinomul lobular infiltrativ și carcinomul intraductal + ductal infiltrativ. Cea mai mică pondere a fost înregistrată de carcinomul papilar și cel apocrin (Tabelul 1).

Dacă ne referim la formele histologice înregistrate de asocierea cancer mamar - mastopatie fibrochistică, putem spune că au primat cele cu carcinom intraductal infiltrativ + mastopatie proliferativă, urmate de carcinom mamar intralobular infiltrativ + mastopatie funcțională; doar 3,5%

Tabelul 1. Ponderea cancerului mamar în funcție de forma histologică

Nr. Cazuri	Procent %	Forma anatomopatologică
159	59,55	Carcinom ductal infiltrativ
38	14,23	Carcinom lobular infiltrativ
31	11,61	Carcinom intraductal + ductal infiltrativ
24	9	Carcinom ductal + lobular infiltrativ
8	3	Carcinom lobular in situ
4	1,5	Carcinom papilar
3	1,12	Carcinom mamar apocrin

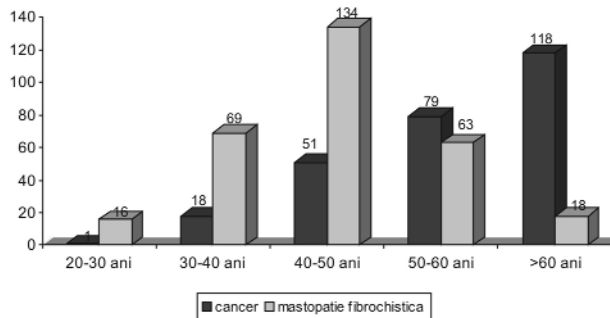


Figura 1. Repartiția cancerului mamar și mastopatiei fibrochistice pe grupe de vârstă

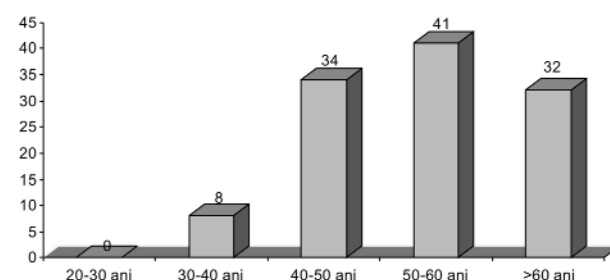


Figura 2. Repartiția cancerului mamar asociat cu mastopatia fibrochistică pe grupe de vârstă

erau carcinom mamar in situ + mastopatie proliferativă (Tabelul 2).

Discuții și Concluzii

Asocierea într-un procentaj de 17% (115 cazuri) a leziunilor maligne cu mastopatia fibrochistică poate pune problema unei filiații ca teren predispozant sau stare precanceroasă.

Numărul mare de cazuri (80) ce asociază carcinomul mamar intraductal infiltrativ și mastopatia proliferativă ridică de asemenea problema riscului crescut de apariție a cancerului mamar pe un teren de hiperplazie epitelială. De remarcat, de

Tabelul 2. Asocieri anatomico-patologice între cancerul mamar și mastopatia fibrochistică

Nr. Cazuri	Procent %	Forma anatomopatologică
80	69,56	Carcinom intraductal infiltrativ + mastopatie proliferativă
26	22,6	Carcinom mamar intralobular infiltrativ + mastopatie funcțională
5	4,34	Carcinom mamar intraductal infiltrativ + mastopatie funcțională
4	3,5	Carcinom mamar in situ + mastopatie proliferativă

asemenea pe grupe de vârstă, că asocierea între mastopatia fibrochistică și cancerul mamar scade vârsta de apariție a cancerului mamar cu aproximativ 10 ani. Discuțiile pe această temă din literatura de specialitate, aduc în prim plan două direcții opuse, însă total inegale (8, 9).

Unii autori (2, 10, 11) consideră afecțiunea benignă o variantă fiziologică a țesutului epitelial și stromal ca răspuns la stimulările hormonale (ciclu, sarcină, alăptare, tratamente). Davis și colaboratorii, pe un total de 1590 autopsii la femei între 13-99 ani, găsesc un procent de 63% de mastopatii fibrochistice (12). Pe de altă parte studiile lui Jemal și cele ale lui Gorins găsesc un procent de 30% de asocieri ale cancerului cu mastopatii fibrochistice (5,13).

Mulți autori relevă riscul de apariție a cancerului de sân legat de prezența hiperplaziei (5, 14, 15).

P. Bernard denumește leziunile de frontieră ca stări «pre-cancerose» care recunosc o patologie mamară complexă asociată distrofiei mamare dar întotdeauna cu prezența hiperplaziei atipice. Morrow și colaboratorii, precum și Hartman și colaboratorii (16,17) subliniază pe studii ample legătura dintre formele benigne și riscul de apariție al cancerului mamar

Mai amintim că Marchant și colaboratorii reclamă relația dintre hiperplazie și malignitate după care urmează:

- risc 1,5-2x
 - hiperplazie moderată sau floridă
 - papilomatoză
- risc moderat 4-5x
 - hiperplazie ductală atipică
 - hiperplazie lobulară atipică
- risc înalt 8-10x
 - carcinom ductal in situ
 - carcinom lobular in situ.

Smith și colaboratorii (18) constată că 1 din 10 femei cu hiperplazie atipică dezvoltă cancer în următorii 10 ani, 7 din 10 biopsii nu conțin hiperplazii atipice, 26% au uzual hiperplazie, din care 4% au hiperplazie atipică.

- Nu este dovedit că există o reală continuitate între hiperplaziile benigne și cancer. Acesta se poate instala plecând de la toate structurile hiperplazice sau normale, trecând printr-o fază distinctă de hiperplazie atipică de frontieră (2, 10, 11, 19).
- În practică, leziunile non-proliferative nu sunt asociate unei majorări a riscului de apariție a carcinomului mamar (20, 21).
- Din contră, prezența pe biopsii a hiperplaziei epiteliale atipice trebuie să conducă la o supraveghere clinică și mamografică mai atentă, cu atât mai mult dacă există și alți factori asociați (8, 14, 22, 23).
- Conduita clinicii noastre este asemănătoare cu recomandarea făcută de The American Cancer Society:
 - sub 40 de ani-mamografie anual;
 - 20-30 de ani-examen clinic la 3 ani;
 - peste 40 de ani-examen clinic anual;
 - self-exam;
 - femeile cu risc-urmărire periodică în funcție de recomandarea medicului curant.

Bibliografia

1. Bernard P. Mastopathie et états precancéreux mammaires. Les dystrophies. Rev gynecol obstet prat. 1980;8:13-24.
2. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: Biology and clinical implications. Ann Intern Med. 2005;143:446-57.
3. Marchant DJ. Benign breast disease. Obstet Clin North Am. 2002;29:1-20.
4. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. Edinburgh Breast group. Lancet. 1999;353:1742-5.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66.
6. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. N Engl J Med. 1994;331(1):10-5.
7. Halpern MT, Bian J, Ward EM, Schrag NM, Chen AY. Insurance status and stage of cancer at diagnosis among women with breast cancer. Cancer. 2007;110(2):403-11. Comment in: Cancer. 2007;110(2):231-3.
8. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006;24(31):5091-7. Epub 2006 Oct 10.
9. Tournant B. Tumeurs bénignes du sein. In: Espié M, Gorins A. Le sein. Du normal au pathologique: état de l'art. Paris: Eska; 2001. p. 300-9.
10. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. Hum Pathol. 2003;34(3):234-9.
11. Agoff SN, Lawton TJ. Papillary lesions of the breast with and without ductal atypia. Am J Clin Pathol. 2004;122:440-3.
12. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. J R Soc Med. 1998;91(9):462-4. Comment in: J R Soc Med. 1998;91(11):611.
13. Gorins A. La maladie fibrokystique ou soit disant telle. Nouveaux concepts. In: Espié M, Gorins A. Le sein. Du normal au pathologique: état de l'art. Paris: Eska; 2001. p. 258-70.
14. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? Radiology. 2004;231(3):813-9. Epub 2004 Apr 22. Comment in: Radiology. 2004;231(3):617-21.
15. Lakhani SR. In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. Lancet. 2003;361(9352):96. Comment on: Lancet. 2003;361(9352):125-9.
16. Morrow M, Harris J. Ductal carcinoma in situ and microinvasive carcinoma. Diseases of the Breast. 3rd ed. 2004.
17. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(3):229-37. Comment in: N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):297-9. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1856-8; author reply 1856-8. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1856-8; author reply 1856-8.

18. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(3):141-69. Comment in: *CA Cancer J Clin.* 2003;53(3):138-40.
19. Valdes EK, Tartter PI, Genelus-Dominique E, Guilbaud DA, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A. Significance of papillary lesions at percutaneous breast biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):480-2. Epub 2006 Feb 14.
20. Hill C, Doyon F. Frequence des cancers en France. *Bull Cancer.* 2003;90:207-213.
21. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):734-46.
22. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789-92. Erratum in: *Nature* 1996 Feb 22;379(6567):749. Comment in: *Nature.* 1995;378(6559):762-3.
23. Anders CK, Hsu SD, Acharya CR, et. al. Molecular signatures characterize early stage breast cancer arising in young women and have prognostic and therapeutic implications independent of ER status. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(18 Supplement): 522.