

IMAGISTICA RECIDIVELOR LOCALE ALE CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Igor Gavrilaşenco¹, competitor, Institutul Oncologic, Lina Dolgoruc, medic,
Natalia Rotaru, dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Actualmente supravegherea sistematică a pacienților suferinde de cancer al glandei mamare și supuse unei operații conservatoare (organomenajante), în vederea depistării recidivelor locale potențial curabile, este o problemă stringentă. 7-10% din bolnave prezintă recidive locale la 5 ani după aplicarea tratamentului conservator. Rata pacienților cu recidive locale după 5 ani diminuează în fiecare an cu 1%, acest risc persistând și la 20 de ani după tratament. Recidivele precoce denotă agresivitatea tumorii primare, iar cele tardive în majoritatea cazurilor sunt considerate al doilea cancer [1]. Tratamentul lor precoce și performant ocupă un loc central în calitatea supraviețuirii [2]. Recidiva apărută în aceeași glandă mamară, diagnosticată precoce și fiind operabilă, nu agravează pronosticul, dacă corelăm rezultatele obținute la pacientele cărora li s-a aplicat mastectomia [3]. În cazul prezenței metastazelor la distanță, recidivele apărute sunt considerate incurabile.

Cunoașterea modificărilor postterapeutice și apariția lor cronologică diminuează erorile de interpretare a imaginilor cicatriciale și permite de a efectua diagnosticul diferențial cu o eventuală recidivă. În majoritatea cazurilor, după aplicarea tratamentului chirurgical (la un anumit interval după tratament) sunt prezente: edemul, colecțiile ori formarea fibrozei. Excepție constituie microcalcinatele, care pot apărea timpuriu și se mențin pe tot parcursul postterapeutic evolutiv.

Scopul lucrării: studierea elementelor de bază imagistice în vederea depistării precoce a recidivelor locale mamare în corelație cu sensibilitatea, specificitatea fiecărei metode în parte.

Material și metode. Drept material de studiu a servit un lot de 91 de paciente suferinde de cancer mamar și supuse unui tratament chirurgical conservator. Pacientele au fost examinate clinic, mamografic, ecografic, confirmate histologic pre- și postoperator. Histologic au fost confirmate 48 de cazuri de carcinom ductal infiltrativ (CDI), 4 cazuri – carcinom ductal *in situ* (CDIS), 9 cazuri – carcinom intraductal (CID), 8 – carcinom intraductal *in situ* (CIDIS), 11 – carcinom lobular infiltrativ (CLI), 1 – carcinom lobular *in situ* (CLIS), 1 – Paget, 1 – limfom, 1 – carcinom medular (CM), 2 – cancer inflamator; forme mixte: 3 cazuri – CDI+CIDIS, 1 caz – CL+CT (carcinom tubular), 1 caz – CID+CLI.

65 de paciente au fost supuse unui tratament conservator de prima intenție asociat cu tumorectomie și radioterapie, la 20 de paciente li s-a aplicat complementar chimioterapia și la 6 paciente – hormonoterapia.

Recidivele au fost localizate în 79,1% (72) cazuri în cadranul tumorectomiei primare și în 20,9% (19) cazuri au avut o altă localizare. Perioada apariției recidivelor depistate clinico-imagistic a fost de la 6 luni la 240 luni, mediana fiind de 36 de luni.

Supravegherea clinică s-a efectuat la 4 luni după tratament cu scopul evaluării reacției după tratament, apoi o dată la 6 luni timp de 5 ani, iar ulterior cu o periodicitate de un an.

Valorile metodelor imagistice diagnostice și ale examenului clinic au fost evaluate în corelație cu datele examenului histologic, apelând la prelucrarea statistică Student și utilizând noțiunile de sensibilitate, specificitate, valoarea predictiv pozitivă (VPP), valoarea predictiv negativă (VPN):

<i>Sensibilitatea</i>	=	pacientele suspectate cu recidivă / pacientele cu recidivă histologic confirmată.
<i>Specificitatea</i>	=	pacientele suspectate fără recidivă / pacientele fără recidivă histologic confirmată.
<i>VPP</i>	=	pacientele cu recidivă histologic confirmată / pacientele suspectate cu recidivă.
<i>VPN</i>	=	pacientele fără recidivă histologic confirmată / pacientele suspectate fără recidivă.

Fals negative au fost considerate rezultatele în cazul când s-a suspectat imaginea normală, dar histologic s-a adeverit recidivă.

Fals pozitive au fost considerate rezultatele în cazul când s-a suspectat recidiva, dar histologic s-a confirmat rezultatul negativ (adică absența recidivei).

Rezultate. Examenul clinic. În timpul examenului clinic au fost apreciate 12 tumori palpabile; 19 zone de indurație izolată; 3 zone depresibile, asociate cu inflamație; 2 tumefacții palpabile, asociate cu zone depresibile; 2 zone inflamatorii izolate; o retracție cutanată, asociată cu o zonă depresibilă; o retracție mamelonară, asociată cu o zonă depresibilă.

Corelația examenul clinic – recidive locale

Clinic \ Histologic	+	-	În total
Normal	23	26	49
Suspect	14	28	42
În total	37	54	91

Notă: modificările clinice considerate postterapeutice au fost incluse în examenul clinic, „+” – recidiva a fost prezentă și confirmată histologic, „-” – recidiva a fost absentă, la fel confirmată histologic.

- Sensibilitatea = 38%
- Specificitatea = 48%
- VPP = 33%
- VPN = 53%.

Mamografia. În timpul interpretării rezultatelor obținute la mamografie s-a atras atenție la următoarele puncte de reper: cicatricile cutanate, modificările arhitecturale, pierderea țesutului glandular, aspectul cicatricii fibroase, citosteatonecroza, calcinatele, cu supravegherea lor radiologică evolutivă.

S-au constatat următoarele semne mamografice corelate cu frecvența lor în studiul efectuat:

- majorarea volumului tumoral în 25 de cazuri, dintre care 5 recidive;
- în 6 cazuri opacitatea evidențiată a fost asociată cu o distorsiune arhitecturală;
- în 8 cazuri a fost depistată o opacitate pe traiectul cicatricial;
- prezența microcalcinatele a fost evidențiată în 20 de cazuri, dintre care în 2 cazuri asociate cu o opacitate și într-un caz cu o distorsiune arhitecturală;
- distorsiunea arhitecturală a fost vizualizată în 5 cazuri.

Tabelul 2

Corelația examenul mamografic – recidive locale

Mamografic \ Histologic	+	-	În total
Normal	7	17	24
Suspect	30	37	67
În total	37	54	91

- Sensibilitatea = 81%
- Specificitatea = 31%
- VPP = 44%
- VPN = 70%.

Rezultatul fals negativ a fost confirmat în 2 cazuri de *CLI*, 1 – de *CDI* (opacitatea era vizibilă doar într-o singură incidență, histologic confirmat *CDI* de 20 mm); într-un caz – sechele terapeutice pronunțate (pacienta tratată exclusiv prin radioterapie); în trei cazuri densitatea sporită n-a permis vizualizarea recidivei.

Perioada apariției microcalcinatele în cazul unei recidive, luând în considerație timpul apariției lor post-terapeutice, a fost de 70,8 luni (cu extremele de 22 și 193 de luni) și de 42,5 luni pentru leziunile benigne, adică absența recidivei (modificări postterapeutice) ($p = 0,091$).

Ecografia. A fost realizată la 56 de paciente supuse unui tratament anticanceros. Dimensiunile leziunilor evidențiate la ecografie variau între 5 și 50 mm cu o mediană de 10 mm. S-au vizualizat 29 de noduli cu 8 zone de atenuare posterioară izolată.

Sensibilitatea = 70%

Specificitatea = 36%

VPP = 43%

VPN = 63%.

Tabelul 3

Caracteristica ecografică a nodulilor depistați

Nodul \ Histologic	+	-	În total
<i>Contururi:</i>			
Regulate	5	11	16
Iregulate	8	5	13

<i>Ecogenicitate:</i>			
Omogenă	9	11	20
Neomogenă	4	5	9
<i>Prezența atenuării posterioare</i>	4	5	9
În total	30	37	67

Cicatricea fibroasă a fost evidențiată ca o imagine hipocogenă mai mult sau mai puțin regulată, adesea heterogenă, cu zone suspecte de atenuare posterioară. Citosteatonecroza s-a tradus printr-o imagine hipocogenă preponderent regulată, atipică, cu o zonă de atenuare posterioară.

Discuții. Sensibilitatea mamografiei în vederea depistării recidivei este destul de înaltă, conform datelor noastre, ea constituie 81%, conform datelor literaturii, această cifră variază între 50 și 95%. Totodată specificitatea metodei rămâne destul de redusă – 31%.

Modificările care apar îndată după tratament sunt colecțiile și edemul postterapeutic. Mamografia nu este indicată în această perioadă: glanda mamară este densă și dureroasă. Mamografia se recomandă a fi efectuată între lunile a 6-a și a 12-a după tratament. Supravegherea ulterioară poate fi anuală ori mai devreme, în funcție de aspectul imagistic depistat în timpul primului bilanț de supraveghere. Ecografia în perioada de până la șase luni poate pune în evidență o îngroșare cutanată și structuri tubulare paralele ale pielii, imaginea corespunzând vaselor limfatice obturate [5]. Prezența colecțiilor este vizibilă la fiecare a doua pacientă supusă unui tratament chirurgical până la 6 luni după tratament, acestea resorbindu-se spontan. După 18 luni aceste colecții nu trebuie să persiste deloc, ceea ce s-a confirmat și în studiul efectuat de noi.

Odată cu resorbția colecției contururile căpătă un caracter iregulat pe măsura progresării fibrozei, atenuarea posterioară accentuându-se. În 30% cazuri s-a determinat o fază intermediară ori imaginea era rotundă, hipocogenă, puțin definită, fără modificări posterioare ale fasciculului ultrasonor [5]. Aspectul de cicatrice a fost regăsit la 89% paciente la 1 an, la 90% paciente – la 3 ani [4], atenuându-se cu timpul. Aspectul nodular hipocogen cu un con de umbră poate fi confundat cu o tumoră. Când el reprezintă o cicatrice, aspectul este variabil, în dependență de orientarea fasciculului ultrasonor. Stabilitatea imaginii este în favoarea cicatricei.

E de remarcat faptul că dezorganizarea arhitecturală este vizibilă în 50% cazuri la mamografie, care își modifică tabloul imagistic la controlul efectuat la 6 și 12 luni, se stabilește și persistă indefinit [6, 7].

Cicatricea cutanată este o unitate clinică, care se prezintă la mamografie printr-o retracție cutanee, îngroșare localizată, prin densificarea subdermală cu îngroșarea creștelor Duret, calcifierea nespecifică cutanată sau subcutanată.

Cicatricea fibroasă are un aspect de imagine stelară ori pseudostelară, cu un centru mai puțin dens, uneori inexistent. Spiculiile sunt repartizați în mod asimetric în jurul centrului și rămân totdeauna la distanță de cicatricile cutanate.

În studiul nostru au fost distinse la mamografie două probleme semiologice, și anume: apariția sau creșterea în volum a opacității și apariția sau majorarea cantității microcalcinatelelor.

- *Apariția sau creșterea unei opacități ori a unui gradient de densitate.*

Majorarea unei opacități poate corespunde unei recidive, formării unei zone cicatriciale, evoluției citosteatonecrozei. Toate opacitățile care apar mai târziu de doi ani după tratamentul inițial corespund unei recidive. Apariția unui gradient de densitate în sânul tratat la distanță de tratamentul inițial impune o verificare histologică a acestuia.

- *Apariția sau majorarea cantității microcalcinatelelor.*

Accelerarea procesului de calcificare a țesutului secundar radioterapiei deseori prezintă dificultăți în diferențierea dintre un carcinom intraductal evolutiv și un debut de calcifierile în citosteatonecroză ori de ectazia ductală secretorie. Scheletul tumoral sterilizat prin radioterapie poate la fel să se supună fenomenului de calcifiere. În aceste diverse situații este vorba de calcifierile de tipul 3-5 Le Gal, care se dispun cel mai frecvent ductal.

Microcalcifierile care apar în primii doi ani după finalizarea tratamentului clasic, în majoritatea cazurilor, sunt benigne. În studiul nostru calcifierile de tip malign au apărut în medie la 21 de luni după tratamentul inițial. Calcifierile benigne au apărut în medie într-un interval de timp mai mare de 3 ani de la tratamentul inițial. În seria noastră de studiu nu există o diferență semnificativă în apariția calcifierilor benigne și maligne.

Body G. [12] a propus un arbore decizional în funcție de data apariției și numărul de microcalcifire pe un lot de studiu de 28 de paciente:

- dacă numărul este mai mic de 4 microcalcifiri apărute la 3 ani după tratament, se propune o simplă supraveghere, nici o recidivă nu este pusă în evidență;

- dacă este mai mare de 4, se recomandă un tratament chirurgical, deoarece din 4 cazuri 3 sunt recidive.

Conform datelor noastre, 50% de calcifieri suspecte au dat dovadă de o eventuală recidivă. Cel mai frecvent au fost întâlnite în carcinomul de tip invaziv, asociat cu un component intraductal și în 2 cazuri de carcinom intraductal izolat. În celelalte 50% de cazuri au fost evidențiate microcalcifieri benigne, caracterizate prin citosteatonecroză. Ulterior au fost demonstrate prin aplicarea *IRM* și diagnosticul histologic.

Explicația celor 7 rezultate fals negative la mamografie este:

- în 5 cazuri prin faptul prezenței la momentul examinării a unei glande mamare dense împiedica evidențierea pe un astfel de fundal a microcalcinatelelor;
- într-un singur caz opacitatea a fost vizibilă într-o singură incidență. Într-un sân tratat, valoarea predictiv pozitivă a unei imagini indeterminate este cu mult mai ridicată decât în cazul depistării inițiale. Din această cauză este necesar să fim siguri că imaginea nu este construită (imaginată), dacă ea este vizibilă doar pe o singură incidență, astfel mamografia trebuie să fie complementată cu ecografia ori cu clișee centrate și cu clișee sub un unghi de -15° și $+15^{\circ}$ de la cele de referință.

Așadar, se recomandă de a efectua mamografia în vederea depistării recidivelor la 6 luni, apoi la 12 luni după tratamentul loco-regional, apoi în fiecare an. Filmele trebuie să fie ideal penetrante, sânul bine etalat, clișeele trebuie să fie comparabile, interpretate în plan morfologic și evolutiv cu o referință la o mamografie postterapeutică.

Creșterea în dimensiuni ori apariția unei opacități, în special creșterea în mod concentric și radial cu un aspect stelar, denotă o recidivă [14,15].

Valoarea mamografiei în vederea depistării recidivelor la zi este discutabilă în literatura mondială de specialitate. Unii autori sunt de părerea că sensibilitatea mamografiei în cazul sânului tratat conservator diminuează: 58,7% [13]. Alții sunt de părerea că descalarea dozelor în radioterapie și progresul calității în mamografie dau naștere clișeeleor lizibile în faza edematoasă acută. În opinia acestor autori, mamografia relevă recidivele în 90% cazuri [17].

Realizarea sistematică a ecografiei este discutabilă. Ecografia are un interes în esență complementar:

- în cazul sechelelor postterapeutice importante;
- în cazul când conul conjunctiv este dens;
- în cazul când recidiva este situată în zonele laterale, locuri dificile de proiectat la mamografie.

Ecografia la rândul său are o sensibilitate inferioară celei a mamografiei – 70%, dar o specificitate ușor superioară – 36%.

Semiologia ecografică a recidivelor este diferită de cea clasică descrisă în cancerul primitiv al glandei mamare.

În studiul nostru 2 din 3 recidive nodulare erau regulate, omogene și în cele mai multe cazuri fără atenuarea posterioară. În 50% cazuri aspectul lor poate fi bine circumscris ca în cazul unui adenofibrom [18]. Dimensiunile recidivelor nodulare erau de 6-11 mm, contururile regulate, forma rotundă sau ovalară, axa mare orizontală, fasciculul posterior nemodificat. Acest aspect semiologic este în contradicție cu descrierea clasică a carcinomului primitiv (contururi iregulate, axa mare verticală, ecostructura heterogenă, atenuare posterioară).

Spre deosebire de mamografie, ecografia este bine-venită în faza edematoasă a glandei mamare postterapeutice. Dimpotrivă, iradierea favorizează procesul de calcifiere a chisturilor de citosteatonecroză și a chisturilor preexistente, conurile de umbră astfel create sunt la originea artefactelor ecografice. Nici un articol din literatură nu precizează valoarea ecografiei în vederea depistării recidivelor. În seria de studii prezentată de Ciatto [13] sensibilitatea este de 77,7%. Limitele sale sunt detectate de absența vizualizării microcalcifierilor, care sunt astfel relevate în recidive în jumătate din cazuri.

În studiul nostru 1/3 din recidive sunt infracentimetrice, ceea ce parțial explică rezultatele noastre privind regularitatea contururilor. Iregularitatea contururilor este practic dificil de determinat în leziunile mici de ordinul 0,3-0,6 cm. *VPP* a formei spiculare în studiul nostru a constituit 78% și este un semn semnificativ în favoarea unei recidive.

Examenul clinic nu este sensibil în direcția determinării extinderii pectorale. Nici mamografia, nici ecografia nu pot da răspuns în cazul localizării profunde a unei opacități ori nodul în această zonă de extindere.

Examenul comparativ cu glanda mamară contralaterală este indiscutabil. Retracția mamelonară nu este un semn specific. Aceste semne nu au fost regăsite în cazurile de extindere mamelonară (4 la număr), dovedite histologic. Unicul semn – localizarea proximală a nodulului tumoral de mamelon – a fost apreciat ca un element suspect.

Îngroșarea și retracția cutanată sunt nespecifice pentru o extindere neoplazică a pielii în cazul sânului tratat fie atât în plan clinic, cât și din punct de vedere mamografic ori ecografic, fiindcă ele pot corespunde sechelelor postterapeutice.

Interesul diagnosticului multicentricității ori multifocalității este relativ moderat la pacientele care au recidive, tratamentul de mastectomie fiind cel mai des utilizat. În cazul în care recidiva este localizată la distanță de cancerul inițial, atunci tratamentul conservator devine de a doua intenție. Prezența multicentricității este un element primordial în conduita tratamentului anticanceros în cazul cancerului mamar atât primar, cât și recidivant.

Printre criteriile pronostice predictive în apariția recidivelor locale și calității supraviețuirii pot fi:

- vârsta tânără (sub 40 de ani), la care riscul de recidivare este înalt. În cazul unui con conjunctiv dens la mamografie la femeile tinere, rolul complementar al ecografiei este important;
- dimensiunile tumorii, gradul său histologic 2 ori 3, existența emboliei limfatice intramamare, afectarea ganglionilor axilari sunt factorii care influențează asupra recidivelor locale și metastatice;
- componentul intraductal asociat cu unul ductal infiltrativ (23% de recidive până la 5 ani), tipul lobular, multicentricitatea [11];
- insuficiența tratamentului inițial.

Concluzie

Mamografia rămâne o metodă de primă intenție, dar care urmează a fi completată cu ecografie. Ecografia este examenul de primă intenție în cazul complicațiilor postoperatorii imediate (hematom, abces), devenind de a doua intenție în supravegherea postterapeutică conservatoare.

Bibliografie selectivă

1. Federation Nationale des Centres de lutte contre le cancer. *Cancer du sein non metastatiques*. // Arnette Blackwell edit, 1996; 289-95.
2. Greenstein Orel S., Fowble B.L., Solin L.J. et al col., *Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: pronostic significance of detection method*. // Radiology, 1993; 188-94.
3. Fisher B., Wickerham D.L., Deutsh M., Anderson S., Redmond C., Fisher E.R., *Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP finding*. // Semin. Surg. Oncol., 1992; 8:153-60.
4. Mendelson E., *Evaluation of the postoperative breast*. // Radiol. Clin. North. Am., 1992; 30: 107-38.
5. Balu-Maestro C., Bruneton J.N., Geoffray A., Chauvel C., Rogopoulos A., Hery M.D., *La surveillance echographique du sein traite*. // J. Radiol., 1991 ; 72 : 655-61.
6. Neel-Paprocki V., *L'imagerie des seins traites*. // Paris, 1996.
7. Barbier C., Stines J., Luporsi E., Netter E., Troufleau Ph., *Le suivi mammographique apres traitement conservateur du cancer du sein : etude retrospective de 170 patients traitees au centre Alexis-Vautrin de Nancy*. // J. Le Sein, 1992; 2:39-38.
8. Orford J.E., Ingram M., Kaard D., Sheiner H.J., *Scar formation after breast-conserving surgery for cancer*. // Br. J. Surg., 1993; 80: 1003-4.
9. Balu-Maestro C., Bruneton J.H., Giudicelli T., Chauvel C., Hery M.D., *Doppler couleur en pathologie tumorale mammaire*. // J. Radiol., 1991, 72 :579-83.
10. Boisserie Lacroix, Brun G., *Une echographie trompeuse. Cas clinique*. // J. Le Sein, 1993; 3:247-8.
11. Macmillan R.D., Purushotham A.D., Cordiner C., Dobson H., Mallon E., George W.D., *Predicting local recurrence by correlating preoperative mammographic findings with pathological risk factors in patients with breast cancer*. // Br. J. Radiol., 1995; 68:445.
12. Body G., Bremond A., Cappelaere P., Dauplat J., Kurtz J., Suzanee F., *Caracteristiques, valeur pronostique et modalites pour cancer du sein*. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1994; 23: 64-273.
13. Ciatto S., *Detection of breast cancer local recurrences*. // An. Oncol., 1995; 6:23-6.
14. Scheer I., *Radiodiagnostic aspects of the conservative treatment of malignant breast disease*. // Eur. Radiol., 1994; 4: 95-101.
15. *Depistage du cancer du sein par mammographie evaluation de la metaanalyse de Gotzsche et Olsen* // Anaes, janvier 2002.
16. Philpotts L.E., Lee C.H., Haffty B.G., Lange R.C., Tocino I., *Mammographic findings of recurrent breast cancer after lumpectomy and radiation therapy : comparasion with primary tumor*. // Radiology, 1996; 201: 767-71.
17. Dilhuydy M.H., Barreau B., Dihuydy J.M. et al., *Place de l'echographie mammaire dans les seins operes et irradies*. // J. Le Sein, 1994, 4: 103-41.
18. Roussel-Andry E., Gaucher F., Barlier C., *Aspect echographique des recidives du cancer du sein*. // J. Le Sein, 1995; 5: 287-90.
19. Leucht W.J., Rabe D.R., *Sonographic findings following conservative surgery and irradiation for breast carcinoma*. // Ultrasound Med. Biol., 1988; 14:27-41.

Summary

Frequent resorting to a conservative treatment, as well as to a surgical one in case of mammary cancer with mammary gland after treatment for a long period of time by making use of medical imaging. The use of imaging methods of observation permits the control of surgical, non surgical and combined effectiveness for the investigation of a possible relapse.