

Breast Contralateral Metachronous Cancer: Metastases or Second Primary Breast Tumor?

Viorica Vidu^{1*}, Vlad Herlea², Vasile Popa³, Ciprian Aldea⁴, Daniela Cristea⁵, Mihai Cătălin Roșu¹ and Daniel Gavrilă¹

¹Department of General Surgery and Liver Transplantation, Fundeni Clinical Institute, București, Romania

²Department of Pathology, Fundeni Clinical Institute, București, Romania

³Department of Thoracic Surgery, St. John's Emergency Hospital București, Romania

⁴Department of Oncology, Colțea Hospital, București, Romania

⁵Department of Internal Medicine, Tecuci Hospital, Tecuci Romania

Abstract

Breast contralateral metachronous cancer is relatively rare. Familial history, BRCA 1 and BRCA 2 mutations, histopathologic type, stage of primary neoplasia and hormone status, is considered risk factors for breast metachronous cancer. The differential diagnosis between a breast contralateral metachronous cancer and a distant metastasis from the primary tumor is difficult and a subject of debate in the literature. We present herein two cases with breast metachronous contralateral tumors; the first is considered as distant metachronous metastasis and the second case, as a second primary tumor. A literature review was also performed.

Keywords: Breast cancer; Breast contralateral metachronous cancer; Metachronous metastases; Mastectomy

1 Cancerul mamar ocupă o poziție primordială în patologia tumorală la femeie și, cu toate că a fost îndelung studiat, este și în prezent, în atenția cercetătorilor din medicina contemporană, datorită patogeniei sale complexe, a diversității structurale și evolutive și a răspunsului său variat la terapia multimodală.

Deși cancerul mamar este frecvent, neoplazia mamară metacronă contralaterală este rară, riscul anual estimat la o pacientă tratată de o tumoră primară unilaterală fiind de 0,5-1% [1], iar după unele opinii, 10% din pacientele cu o tumoră malignă mamară inițială, fac al doilea cancer [2], dar procentul poate fi semnificativ mai mare la cele cu istoric familial de cancer și cu o neoplazie multicentrică inițială.

Bilateralitatea reprezintă o particularitate importantă a cancerului mamar, cu posibilități evolutive diferite și prognostic dificil de apreciat, în funcție de vârsta, statusul hormonal, tipul histopatologic și intervalul de timp după care se depistează a doua tumoră. Astfel, în funcție de acesta, tumorile ce apar până la 6 luni de la o neoplazie mamară unilaterală tratată, sunt considerate sincrone, iar cele ce apar după 6 luni, sunt considerate a fi metacrone [3,4]. Dar, cancerul mamar contralateral metacron este o metastază de la prima tumoră primară sau este o a doua tumoră primară? Este important de stabilit acest aspect, deoarece are implicații terapeutice și prognostice diferite. În acest sens, lucrarea de față este un studiu clinic comparativ și retroactiv a două paciente de vârstă apropiată, cu tumori metacrone mamare contralaterale, demonstrând două posibilități evolutive diferite.

Prezentarea cazurilor clinice

1) Pacienta GG de 48 de ani, se internează în Clinica de chirurgie generală și de transplant hepatic a Institutului Clinic Fundeni din București în aprilie 2009, pentru tumoră mamară dreaptă de 3 x 2 cm, în cadranul supero-extern, ulcerată, invadând pielea, fixă, infiltrativă, cu adenopatie axilară dreaptă tumorală în grupul toracic lateral drept și la baza axilei (Figura 1). Tumora este cunoscută și evoluează de 4 ani dar a fost neglijată de pacientă; coșorbiditățile includ: ciroză hepatică VHC, decompensată vascular și parenchimatous (ascită, varice esofagiene gradul II) și pleurezie dreaptă, diagnosticată și tratată simptomatic și sporadic de 6 ani, cu evoluție trenantă. Sânul stâng și axila stângă clinic normale. Pacienta nu prezintă istoric familial de cancer mamar. Testele serologice

și biochimice au evidențiat citoloză și colestază severă, probele de coagulare sunt alterate, iar markerii tumorali (AFP, CA 15.3, CA125) în limite normale. Examinarea computer-tomografică toraco-abdominală a evidențiat hepatosplenomegalie importantă, cu hipertrofie de lob stâng și caudat, ascită, dar fără metastaze intrahepatice sau intraperitoneale (Figura 2), pleurezie dreaptă recidivantă cu disfuncție respiratorie mecanică, fără metastaze intratoracice.

Datorită cirozei agravate, cu alterarea severă a funcționalității hepatice și a disfuncției respiratorii prin hidrotorax drept cu etiologie incertă (neoplazică sau cirotică), se recurge la tratament de reechilibrare și de susținere hepatică și la toracoscopie exploratorie pentru a realiza o pleurodeză cu talc; intraoperator, se constată micrometastaze pleurale drepte (M₁). Se realizează biopsii pleurale talcaj și biopsie tumorală mamară. Dreaptă (Figura 3 and 4).

Examenul histopatologic evidențiază un carcinomul ductal invaziv de grad G2, cu receptori de estrogen și progesteron pozitiv, metastatic. Tumora este clasată cT4bN1M1. Pacienta urmează terapie antihormonală neoadjuvantă cu Tamoxifen, conform protocolului oncologic stabilit, chimioterapia și radioterapia fiind contraindicate de afecțiunea hepatică agravată. Evoluție a fost mulțumitoare cu stabilizarea cirozei hepatice și cicatrizării tumorii ulcerate după 18 luni de hormonoterapie, fără recidivarea pleureziei neoplazice sau apariția altor metastaze, motiv pentru care, s-a practicat mastectomie radicală dreaptă tip Madden cu limfadenectomie axilară (Figura 5). Postoperator, evoluția a fost favorabilă. Histopatologic, a fost confirmat carcinomul ductal invaziv G₂, cu metastaze carcinoamatoase în 6 ganglioni, iar imunohistochimic, s-au evidențiat receptori estrogenici (ER) pozitivi

***Corresponding author:** Viorica Vidu, Department of General Surgery and Liver Transplantation, Fundeni Clinical Institute, Șos Fundeni, nr.258, sector 2, 022328, Bucharest, Romania, Tel: +40 (0) 21 31 80 417; E-mail: vioricavidu@gmail.com

Received July 1, 2016; **Accepted** July 20, 2016; **Published** July 27, 2016

Citation: Vidu V, Herlea V, Popa V, Aldea C, Cristea D, et al. Breast Contralateral Metachronous Cancer: Metastases or Second Primary Breast Tumor?. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2016; 12(2): 87-93 DOI:[10.7438/1584-9341-12-2-10](https://doi.org/10.7438/1584-9341-12-2-10)

Copyright: © 2016 Vidu V, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Figura 1: Aspect clinic: tumoră mamară dreaptă ulcerată, malignă (pacienta GG, 48 de ani).

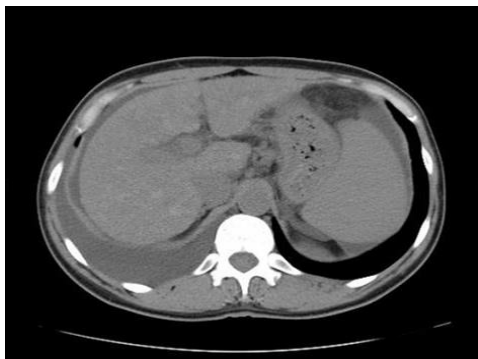


Figura 2: Tomografie computerizată abdominală: ficat cirotic dar fără metastaze.

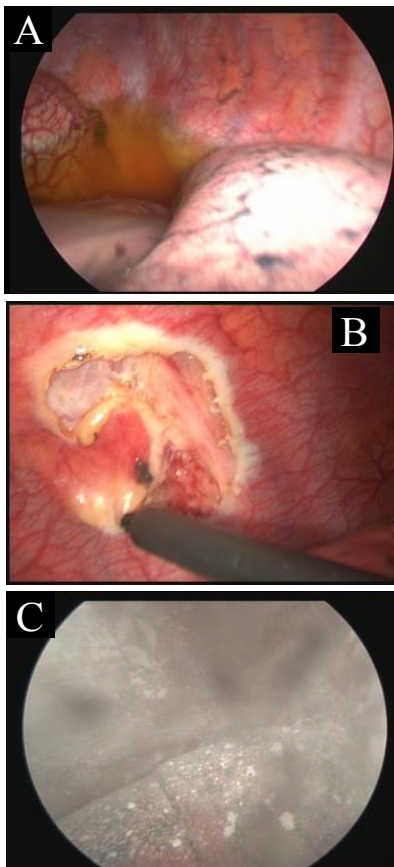


Figura 3: A: Hidrotorax drept neoplazic prin micrometastaze pleurale, toracoscopie exploratorie; B: biopsie pleurală torascopice; C: Talcaj pleural torascopic.

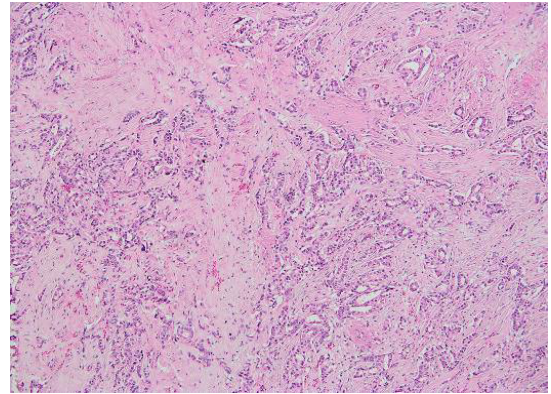


Figura 4: Carcinom ductal invaziv sân drept (aspect histopatologic la parafină, HE x 100).

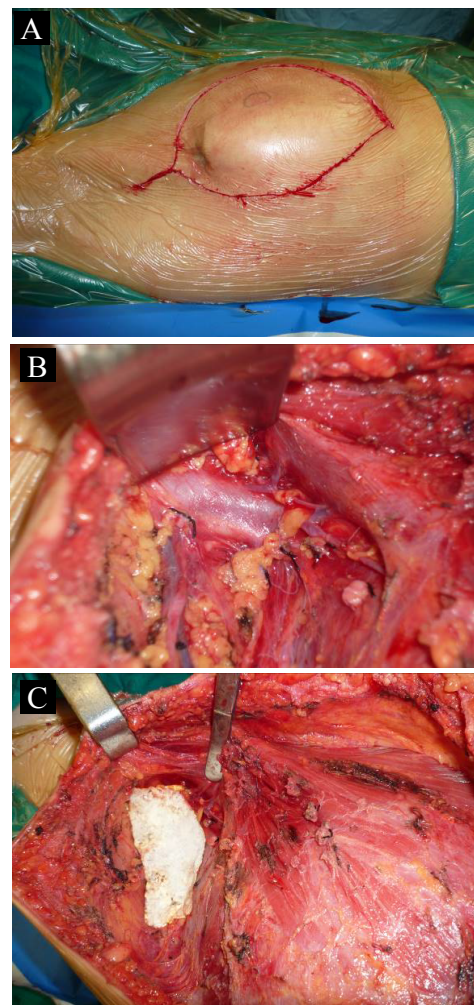


Figura 5: A: Mastectomie radicală modificată dreaptă tip Madden; B: Limfadenectomie axilară dreaptă; C: Aplicație de Tachosil® după limfadenectomie axilară, ca agent limfostatic, sigilant.

în 70% și progesteronici (PGR) în 25% din celulele tumorale (Figura 6). Tumora este deci clasată pT4bN2aM1 și se continuă hormonoterapia. După 14 luni de tratament, în 2011, pacienta se prezintă cu tumoră mamară stângă, contralaterală, de 1 x 1 cm în cadranul supero-intern, dură, cu adenopatie axilară stângă tumorală, aspect clinic și mamografic sugestiv pentru malignitate. Întrucât ciroza hepatică a fost stabilizată, fără alte pusee de evolutivitate și nu au mai fost depistate

alte metastaze la distanță, cu excepția micrometastazelor pleurale drepte staționare sub hormonoterapie, s-a practicat mastectomie radicală stângă modificată tip Madden cu examen extemporaneu intraoperator, care a confirmat un carcinom ductal invaziv G2-3 (Figura 7 and 8) iar imunohistochimic, receptori de estrogeni și progesteron pozitivi (60 și respectiv 10%) (Figura 9). După alte 5 luni postoperator, se depistează 2 formațiuni tumorale subcutanate în regiunea pectorală dreaptă, în zona cicatriceală corespunzătoare primei mastectomii radicale, care au fost excizate, confirmându-se a fi metastaze subcutanate de carcinom ductal invaziv. Evoluție este nefavorabilă cu apariția metastazelor osoase și pleuro-pulmonare bilaterale și agravarea ireversibilă a cirozei hepatice, urmată de deces, după 4 ani de la diagnosticarea primului cancer.

2) Pacienta GI de 43 de ani, s-a internat în ianuarie 1996 cu tumoră mamară dreaptă de 2,5 cm localizată în cadranul supero-extern, fără adenopatii axilare sau supraclaviculare palpabile, clinic și mamografic cu caractere incerte; sânul stâng și axila stângă sunt clinic și imagistic normale. Bilanțul imagistic (computer-tomografia toraco-abdomino-pelvică) nu decelează metastaze, iar markerii tumorali sunt în limite normale. Pacienta nu are istoric familial de cancer mamar. S-a practicat mastectomie radicală dreaptă modificată tip Madden, cu examen extemporaneu intraoperator, diagnosticul histopatologic fiind carcinom ductal invaziv, cu zone de schir, G2, fără metastaze în ganglionii axilari; imunohistochimic receptorii de estrogen și progesteron sunt în 80 și respectiv 20% (Figura 10). Tumora este clasată pT2N0M0. Postoperator, pacienta urmează tratașent adjuvant: chimioterapie, radioterapie și hormonoterapie (Tamoxifen 20 mg pe zi, timp de 5 ani). Evoluție favorabilă timp de 20 de ani, fără recidive sau metastaze la distanță, serologic cu markerii tumorali în limite normale. În februarie 2016, la vârsta de 65 de ani, cu diabet de tip II stabilizat terapeutic (insulinemie și glicemie în limite normale sub tratament antidiabetic oral), se prezintă cu o formațiune tumorală mamară stângă, deci contralaterală, în cadranul supero-intern, de 3 cm, dură, fără adenopatii axilare sau supraclaviculare palpabile, diagnosticată

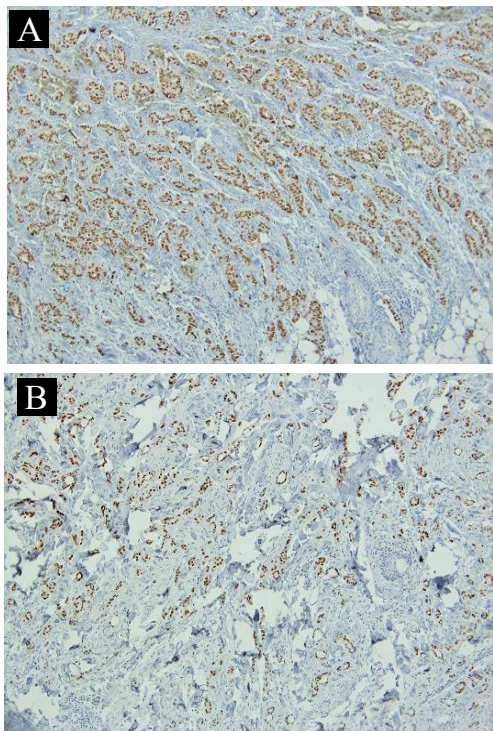


Figura 6: Studiu imunohistochimic: A: receptori de estrogeni în celulele tumorale – 70% (x 100); B: receptori de progesteron în celulele tumorale – 25 % (x 100).

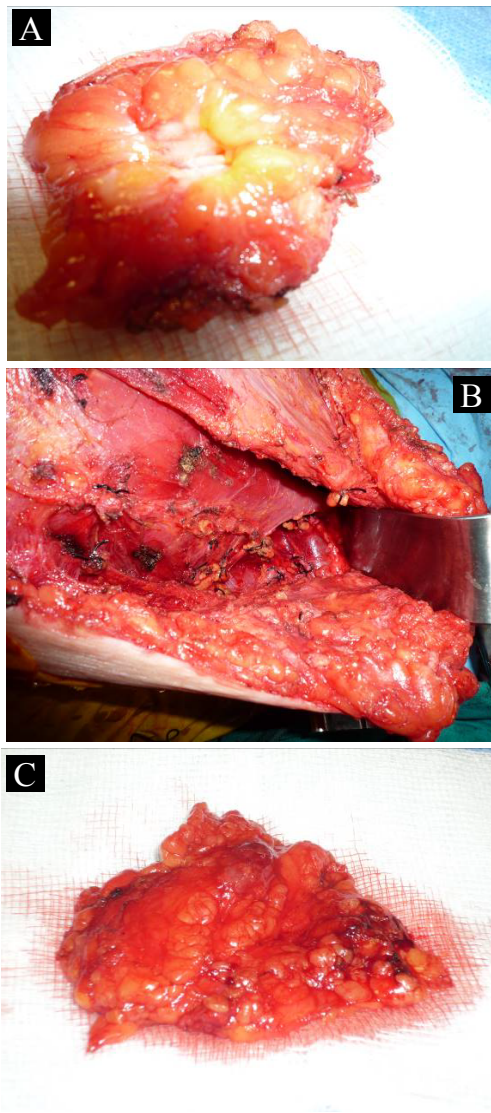


Figura 7: Tumoră mamară stângă contralaterală malignă, metacronă, la pacienta GG, 50 ani. cu tumoră mamară dreaptă malignă operată, de 14 luni. Aspect macroscopic intraoperator A: Piesă de sectorectomie stângă pentru examen extemporaneu B: Mastectomie radicală stângă contralaterală tip Madden C: Metastaze ganglionare axilare Aspect macroscopic pe piesa de limfadenectomie axilara stângă contralaterală.

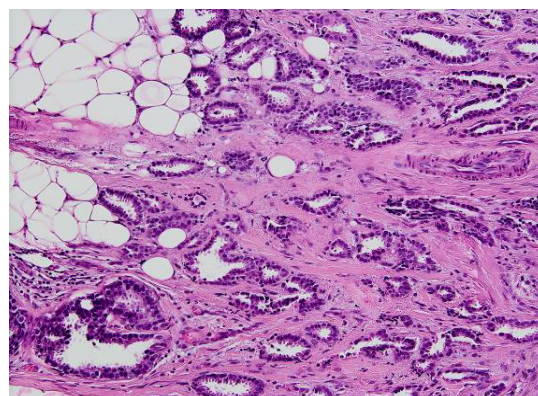


Figura 8: Aspect de microscopic: carcinom ductal invaziv G2 stâng contralateral la pacienta GG, 50 ani, (HE x200).

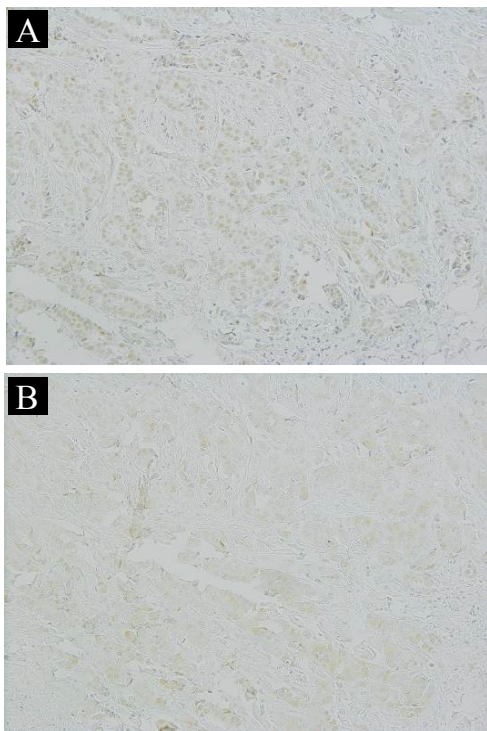


Figura 9: Studiu imunohistochimic al tumorii contralaterale mamare. **A:** receptori de estrogeni în celulele tumorale – 60% (x 100); **B:** receptori de progesteron în celulele tumorale - 10 % (x 100).

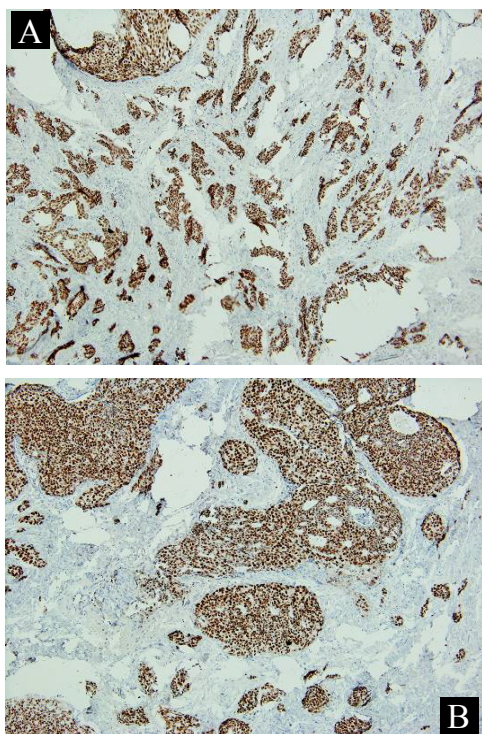


Figura 10: Carcinom ductal invaziv G₂ mamar drept. **A:** receptori de estrogeni în celulele tumorale – 80% (x 100); **B:** receptori de progesteron în celulele tumorale - 20 % (x 100).

clinic și mamografic cu aspect sugestiv de malignitate (Figura 11). Nu se evidențiază recidive tumorale sau metastaze ganglionare axilare în regiunea mamară dreaptă, iar cicatricea postmastectomie radicală dreaptă este suplă, cu mobilitate normală a brațului.

S-a practicat mastectomie radicală stângă tip Madden cu limfadenectomie; examenul extemporaneu intraoperator dar și cel la parafină evidențiază un carcinom lobular invaziv bine diferențiat G3 (Figura 12 and 13), fără metastaze ganglionare axilare, estrogen-receptor și progesteron-receptor pozitiv (60 și respectiv 15% din celulele tumorale) (Figura 14). Tumora a fost clasată pT2N0M0. Evoluție a fost favorabilă cu vindecare per primam. A urmat hormonoterapie (Tamoxifen) postoperator, iar în prezent nu prezintă semne clinice, imagistice și biologice de recidivă neoplazică.

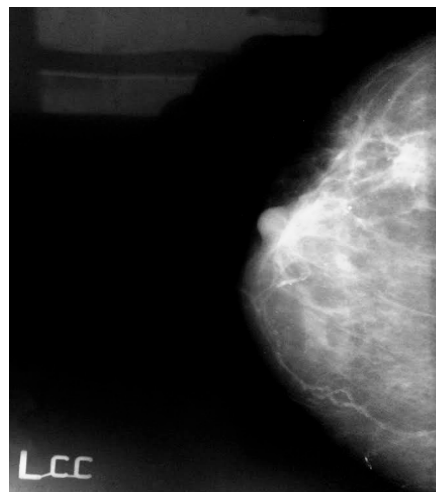


Figura 11: Tumoră mamară stângă supero-internă contralaterală metacronă. G.I. 65 de ani. Aspect mamografic.



Figura 12: Tumoră mamară stângă contralaterală metacronă. Aspect intraoperator. G.I. 65 de ani.

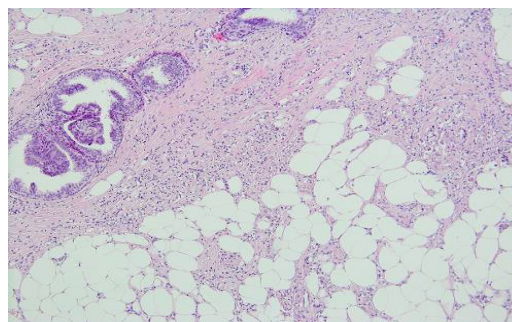


Figura 13: Carcinom lobular invaziv metacron contralateral, G.I. 65 de ani (HE x 100).

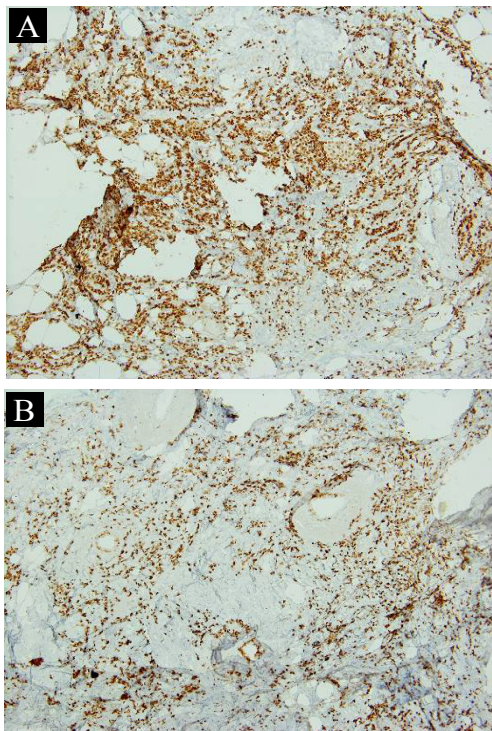


Figura 14: Studiul imunohistochimic al tumorii mamare contralaterale metacronă **A:** receptori de estrogeni în celulele tumorale – 60% (x 100); **B:** receptori de progesteron în celulele tumorale – 15 % (x 100).

Discuții

Conform opiniei majoritare din literatură, cancerul mamar metacron contralateral, apare la peste 6 luni după o tumoră primară unilaterală tratată multimodal și, în principiu este de tip histopatologic diferit [3-7].

Neoplaziile diagnosticate în intervalul de 3-6 luni de la o tumoră primară tratată, sunt considerate sincrone și provin din focare de oncogeneză multicentrică, cu origine monoclonală, latente, subclinice la momentul decelării primului cancer, și care se dezvoltă ulterior simultan sau succesiv. Nu există diferențe atestate prin studii imunohistochimice între cancerelor sincrone simultane sau succesive de sân și, intrucât au același tip histopatologic, tumorile sincrone sunt considerate, după unii autori, metastaze ale aceleiași neoplazii [7,8].

Se apreciază că incidența cancerului contralateral la pacientele operate de o tumoră primară unilaterală este de 4-20% [9] și poate fi semnificativ modificată de o serie de factori de risc ca: istoricul familial de cancer mamar sau ereditatea (modificările genomice), vârsta pacientei la diagnosticarea primului cancer, statusul receptorilor hormonal, tipul histopatologic, gradingul celular, stadiul avansat și terapia sistemică a neoplaziei inițiale [7]. Astfel, după unii autori [8] există un risc de 44% de cancer contralateral la pacientele cu istoric familial neoplazic mamar și cu mutații ale genelor BRCA 1 și BRCA 2, comparativ cu populația generală, de numai 4%, după 10 ani de la o tumoră unilaterală. Procente asemănătoare au fost raportate și de Easton D și colab. [9], care identifică un risc de cancer contralateral de 46-87% la populația cu mutații BRCA 1 și de 26-84% la cea cu mutații BRCA 2, comparativ cu 10% la populația generală. Mutațiile genei BRCA 1 au fost asociate cu cancerul mamar metacron contralateral, în special la pacientele tinere, sub 45 de ani și cu istoric familial, ceea ce sugerează o predispoziție genetică la aceste cazuri, cu o evoluție mai gravă și prognostic rezervat [4], iar BRCA 2 a fost asociat cu tumorile sincrone contralaterale [4,9], cu toate că Steinmann [10] nu identifică mutații genice semnificative la un lot de 70 de paciente cu cancer

bilateral, comparativ cu cele cu tumoră unilaterală. Un alt factor de risc important pentru cancerul mamar contralateral, este tipul histopatologic al tumorii primare inițiale unilaterale; astfel, carcinomul ductal invaziv este asociat cu un risc crescut pentru cancer contralateral metacron, după un interval mediu de 4,6 ani [5,11], iar carcinomul lobular este mai sugestiv pentru cancerelor contralaterale sincrone, fiind de regulă multicentric [12], cu toate că Bernstein și colab [13,14]. îl consideră ca având, în aceeași măsură, risc crescut de cancer metacron contralateral. Opinii asemănătoare au Carsten R. și colab. [15], care au semnalat un risc crescut de cancer metacron la pacientele sub 50 ani, cu carcinom ductal invaziv și lobular inițial și cu tumori cu receptori de estrogen negativi, cu fenotip mult mai agresiv. Astfel, se atribuie un rol important în evoluția ulterioară și în aceeași măsură, cu valoare prognostică, statusului receptorilor estrogenici și progesteronici al tumorii primare inițiale, din studiul imunohistochimic, considerându-se că, profilul receptorial pentru cancerul contralateral ca parametru predictibil pentru prognostic și risc de apariție, este influențat de terapia, în principiu multimodală, a tumorii unilaterale. În acest sens, o tumoră cu receptori estrogenici și progesteronici în procent mai mare la tumoră unilaterală, este mai receptivă la terapia antihormonală cu Tamoxifen sau alți inhibitori de aromatază, reducându-se semnificativ riscul de cancer metacron contralateral cu 30-47%, dar crește procentul de tumori estrogen-receptor negative contralaterale, cu fenotip mai agresiv și cu prognostic rezervat [8,15-17]. Același aspect este raportat și de Sandra Swain și colab. [18], care susțin că Tamoxifenul în doză de 20 mg pe zi, scade riscul de cancer metacron contralateral cu 30%, dar îi agravează prognosticul, prin reducerea celulelor receptor-estrogen pozitive. Mecanismul s-ar putea explica prin faptul că, acționând ca un antiestrogen la nivelul receptorilor membranari din țesutul glandular mamar, Tamoxifenul inhibă proliferarea celulelor tumorale estrogen-receptor pozitive, dar, cum cancerul are structură heterogenă, cu celule receptor-pozitive și negative, în consecință, cele pozitive răspund cu reducerea proliferării lor, iar cele negative continuă să crească selectiv [19]. Nu este cunoscut încă, pe deplin, rolul Tamoxifenului pe celulele estrogen-receptor negative din tumoră inițială unilaterală și nici asupra receptorilor progesteronici [20]. Deoarece unii autori nu au semnalat o influență semnificativă a hormonoterapiei asupra tumorii unilaterale în reducerea riscului cancerului metacron contralateral [12], „disputa continuă”, Tamoxifenul fiind considerat un antiestrogenic pentru sân, dar „progestogenic”, cu efecte proliferative, carcinogenice pentru endometru, oase și ficat, dar, în același timp, scade mortalitatea cu 30% prin patologia ischemică cardio-vasculară și prin fracturi patologice pe fond osteoporotic [21]. În cazul pacientelor noastre, deși vârsta lor a fost apropiată, sub 50 ani, fără istoric familial de cancer, ambele cu carcinom ductal invaziv identificat în tumoră primară inițială, cu același grading celular, același nivel de imunitate antitumorală (markeri tumorali cu titru normal) și cu status hormonal asemănător, evoluția clinică și prognosticul la distanță au fost diferite, prima având o evoluție agravantă, cu o supraviețuire de circa 4 ani, cu toate că și ciroza hepatică în stadiu avansat ca patologie asociată, a influențat nefavorabil prognosticul. Dar, în contextul celor menționate mai sus, deși carcinomul ductal invaziv unilateral, a fost la ambele paciente cu status receptorial estrogenic favorabil (peste 70%) totuși, la tumoră contralaterală metacronă, s-a identificat un procent mare de receptori hormonal, de 60-70% receptori de estrogen, deși ambele au urmat hormonoterapie cu Tamoxifen, ceea ce ar putea explica evoluția favorabilă în cazul celei de a doua paciente și mulțumitoare în cazul primei paciente, cu o supraviețuire de 4 ani, și aceasta avea o patologie asociată semnificativ agravantă. Ipotețic, după unii autori, explicația ar fi existența unui „mecanism alternativ de salvare”, ce poate fi relevant, prin care celulele tumorale estrogen-receptor (ER) negative se „pozitivează”, la pacientele care au primit Tamoxifen adjuvant, deoarece 80% din cele cu cancer contralateral au un procent crescut de ER, dar pot avea loc și alterări proteice în structura receptorială, cu alterarea funcționalității lor, evidențiabile în expresia c-erbB2,

consecința fiind rezistența la hormonoterapie [18,22]. Acest aspect este sugestiv, mai ales în cazul primei paciente, care a urmat numai hormonoterapie cu Tamoxifen, 20 mg pe zi, deoarece chimioterapia și radioterapia au fost contraindicate de „afecțiunea hepatică în stadiu avansat. Receptorii progesteronici au avut procent redus atât în localizarea unilaterală, cât și în cea contralaterală, la ambele paciente, ceea ce concordă cu opinia din literatură, conform căreia, nu s-a raportat o creștere a receptorilor progesteronici la cancerul metacron, după hormonoterapia pentru cancerul unilateral, decât sporadic maxim 30%, ceea ce denotă un fenotip mai agresiv al acestora [4]. De asemenea, chimioterapia și radioterapia pentru tumora inițială unilaterală, reduc riscul de cancer metacron contralateral [3]; chimioterapia fiind considerată a avea dublu efect: scade riscul de cancer contralateral metacron, dar crește rezistența la tratament a acestuia, comparativ cu primul, deci îi agravează prognosticul [23]. Evoluția favorabilă în al doilea caz, cu remisie completă a primei neoplazii, diagnosticată într-un stadiu curabil, un interval liber de boală de 20 de ani și un cancer metacron contralateral operabil, (mastectomie radicală contralaterală cu viză curativă din punct de vedere oncologic și fără metastaze ganglionare axilare identificabile histopatologic sau la distanță), poate fi explicabilă prin efectul benefic al terapiei multimodale aplicată la prima tumoră receptor-positivă, dar care rămâne în continuare cu prognostic la distanță rezervat, datorită carcinomului lobular metacron, comparativ cu prima pacientă, care a urmat numai hormonoterapie pentru prima tumoră diagnosticată în stadiu avansat și care a avut un prognostic rezervat. În cazul cancerului mamar metacron contralateral, este important de precizat dacă este o metastază tardivă a primei tumori sau este a doua tumoră primară, distincție ce nu este ușor de realizat, dar este necesară deoarece are implicații terapeutice și prognostice diferite. Astfel, Chaudary și colab. (citată de 24) în 1984, au propus criterii semnificative pentru diagnosticul diferențial al acestor două entități, ca: tipul histopatologic, grading-ul celular și stadiul TNM al primei tumori (în special prezența sau absența metastazelor ganglionare) și statusul hormonal al celulelor tumorale. Conform acestor considerente, o a doua tumoră primară, se caracterizează printr-un tip histopatologic diferit de prima, cu grading celular mai înalt, în contextul absenței metastazelor ganglionare sau la distanță la momentul diagnosticului primei tumori și status hormonal redus, comparativ cu prima neoplazie, în special pentru receptorii progesteronici (Chaudary și colab.), deși, după unii autori, pattern-ul biologic al cancerelor metacrone este controversat [24]. Având în vedere criteriile Chaudary de diagnostic diferențial, în cazul celei de a doua paciente, tumora contralaterală mamară este considerată a doua tumoră primară, metacronă, deoarece a fost diagnosticată după un interval de 20 de ani liber de boală oncologică activă de la tumora unilaterală, histopatologic și imunohistochimic diferită (carcinom lobular G3 metacron și carcinom ductal invaziv unilateral G2, cu receptori de progesteron de numai 15%, comparativ cu 30% inițial), în contextul absenței metastazelor ganglionare sau la distanță de la tumora inițială, remisă complet sub tratament chirurgical radical adaptat stadiului bolii și a celui oncologic adjuvant, după un protocol terapeutic complet. Dar, în cazul primei paciente, fără istoric familial de cancer, a doua tumoră contralaterală metacronă a fost diagnosticată ca fiind carcinom ductal invaziv cu același pattern celular G2 și semnificativ estrogen-receptor pozitivă ca și cea mamară unilaterală, dar care la momentul diagnosticului inițial, prezenta metastaze ganglionare axilare homolaterale și carcinomatoză pleurală, evidențiabile histopatologic, deci pT4bN2aM1. Deși neoplazia a fost stabilizată din punct de vedere clinic, serologic și imagistic pe o anumită perioadă, ceea ce a permis mastectomia radicală unilaterală, numai cu intenție citoreductivă, în imposibilitatea unei terapii adjuvante complete, datorită tarei hepatice asociate, totuși a doua tumoră contralaterală, poate fi considerată metastază metacronă, în contextul extinderii bolii neoplazice la nivel loco-regional și sistemic (metastaze

axilare ganglionare și pleurale existente la momentul diagnosticului), urmată fiind apoi de apariția celor două metastaze subcutanate parietale în regiunea mamară unilaterală inițial. Metastazarea contralaterală mamară ar fi posibilă prin „căi anatomice de drenaj limfatic existente sau create postterapeutic între cele două regiuni mamare, care ar facilita migrarea și grefarea celulelor neoplazice contralateral [25]. Conform datelor din literatură, metastazele contralaterale mamare metacrone sunt foarte rare, dar posibile în special la paciente sub 50 ani, cu cancer unilateral multicentric lobular sau ductal invaziv, fenotipic agresive (mutații BCRA 1, 2, status receptorial negativ) și cu metastaze ganglionare axilare, cu invazie extracapsulară unilaterală [12,25]. La această categorie de paciente, se recomandă hormonoterapia, chimioterapia și iradierea profilactică contralaterală, mastectomia radicală contralaterală profilactică și histerectomia totală cu anexectomie bilaterală [12,26,27].

Pentru depistarea precoce a cancerului metacron, se recomandă monitorizare clinică, serologică (markeri tumorali) și imagistică (ecografie mamară, mamografie), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) mamară bilaterală, în special la pacientele cu risc crescut, cu eficiență considerată superioară, mai ales dacă se ia în discuție mastectomia profilactică contralaterală [28,29]. Astfel, s-a raportat o sensibilitate a IRM pentru tumora metacronă contralaterală, de 86-100% și specificitate de 93% [30], identificându-se în 3,1% din cazuri, cancer metacron contralateral infraclicnic, la paciente cu examen clinic și mamografic negativ. respectiv la 30 din 969 bolnave examinate IRM [2]. Tratamentul cancerului metacron contralateral este multimodal, cu viză de radicalitate oncologică, adjuvant sau neoadjuvant, în cazul metastazelor metacrone și individualizat, după stadiul evolutiv și tipul histopatologic, în cazul tumorilor primare „secundare”, ce pot fi diferite: carcinoame lobulare, ductal invazive sau sarcoame contralaterale postiradiere [6]. Prognosticul cancerului metacron contralateral este diferit: pentru metastaze este rezervat, având în vedere contextul evolutiv al bolii, similar cu cel al cancerelor sincrone, considerate de origine monoclonală, iar pentru cancerul metacron primar, prognosticul și mortalitatea la peste 10 ani, sunt similare cu cele ale neoplaziei unilaterale [23].

Concluzii

Cancerul metacron mamar contralateral este o entitate distinctă, cu potențial clinic și evolutiv diferit. Varsta sub 50 de ani, predispoziția genetică (istoricul familial, mutațiile genice BCRA 1,2), tipul histopatologic lobular și ductal invaziv, stadiul avansat, grading-ul celular și statusul hormonal al tumorii unilaterale, sunt considerați factori de risc pentru cancerul bilateral mamar. Tratamentul multimodal al tumorii unilaterale, poate influența riscul apariției cancerului contralateral. Diagnosticul diferențial între metastază și a doua tumoră primară metacronă contralaterală este important, deoarece are implicații terapeutice și prognostice distincte. Cazurile celor două paciente prezentate, ilustrează două posibilități de evoluție diferită a cancerului mamar contralateral, metastaza metacronă mamară contralaterală fiind o entitate foarte rară.

Conflict de interese

Autorii nu declară niciun conflict de interese

References

1. Beckmann KR, Buckingham J, Craft P, Zhang Y, Roder D, et al. (2011) Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast* 20: 158-164.
2. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, et al. (2007) MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med* 356: 1295-1303.
3. Broët P, Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, et al. (1996) Contralateral breast cancer: metastasis or second primary cancer? *Bulletin du Cancer* 83: 870-876.

4. Elzbieta S, Jolanta S, Beata P, Anna Z, Joanna P, et al. (2014) Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. *Int J Clin. Exp Pathol* 7: 353-363.
5. Xavier SGMJ, Bernard A, Vincent S, Phillippe B, Thierry D, et al. (1996) Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast. Clinicopathologic Analysis of 975 Cases with Reference Data on Conservative therapy and Metastatic Patterns. *Cancer* 77: 113-120.
6. Bhawna BJ, Chandan RC, Tshering DB, Madhumita M (2013) Metachronous presentation of breast sarcoma following carcinoma. A rare occurrence. *Clin cancer Investig J* 2: 359-361.
7. Alkner S, Bendahl P, Ferno M, Manjer J, Ryden L (2011) Prediction of outcome after diagnosis of metachronous contralateral breast cancer. *BMC Cancer* 11: 114.
8. Tomi F, Akinyemiju (2013) Risk of asynchronous contralateral breast cancer: multiple approaches for a complex issue. *Glands Surgery*.
9. Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M (1994) The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium* 344: 761.
10. Steinmann D, Bremer M, Rades D, Skawran B, Siebrands C, et al. (2001) Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in patients with bilateral breast cancer. *Br J Cancer* 85: 850-858.
11. Bassarova AV, Torlakovic E, Sedloev T, Hristova SL, Trifonov DV, et al. (2005) Simultaneous bilateral breast carcinoma: Histopathological characteristics and CD44 and catenin-cadherin profile. *Histol Histopathol* 20: 791-799.
12. Vichapat V, Gillet C, Fentiman AS, Tutt A, Holmberg L, et al. (2011) Risk factors for metachronous contralateral breast cancer suggests two aetiological pathways. *European Journal of Cancer* 47: 1919-1927.
13. Bernstein JL, Lapinski RH, Thakore SS, Doucette JT, Thompson WD (2003) The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology* 14: 552-558.
14. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR (1992) Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 136: 925-936.
15. Carsten R, Katharina W, Ulrike BG, Engel J, Stegmeier C, et al. (2014) Risk of Contralateral Second Primary Breast Cancer According to Hormone Receptor Status in Germany. *Breast Cancer Research* 16: 452.
16. Alkner S, Bendahl PO, Fernö M, Nordenskjöld B, Rydén L, et al. (2009) Tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer in premenopausal women: Results from a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 45: 2496-2502.
17. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, et al. (2006) Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 118: 2281-2284.
18. Sandra MS, Wilson JW, Bryant J, Wickerham L, Ficher B, et al. Estrogen Receptor Status of Primary Breast Cancer. Is Predictive of Estrogen Receptor Status of Contralateral Breast Cancer.
19. Hofmann TB, Gebhard BP, Rudas M, Gnant M, Taucher S, et al. (2002) Pattern of Hormone Receptor Status of Secondary Contralateral Breast Cancer in Patients Receiving Adjuvant Tamoxifen. *Clinical Cancer Research* 8: 3432-3438.
20. Christopher IL, Kathleen EM, Weiss NS, Daling JR (2001) Tamoxifen Therapy for Primary Breast Cancer and Risk of Contralateral Breast Cancer 93:1008-1013.
21. Grilli S (2006) Tamoxifen the dispute goes on. *Ann Ist Super Sanita* 42: 170-173.
22. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J (1996) Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 14: 2584-2589.
23. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, et al. (2007) Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 4210-4215.
24. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, et al. (2007) Bilateral Breast Cancer: Differential Diagnosis Using Histological and Biological Parameters. *Jpn J Clin Oncol* 37: 487-492.
25. van der Ploeg IMC, Oldenburg HSA, Rutgers EJT, Peeters MJTFDBV, Kroon BBR, et al. (2010) Lymphatic drainage patterns from the treated breast. *Ann Surg Oncol* 17: 1069-1075.
26. Szczepka JR, Hutka BU, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, et al. (2004) BRCA1 and BRCA2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol* 15: 1373-1376.
27. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Patnare P, Smith TC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *The Lancet* 359: 1471-1477.
28. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, et al. (2005) Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer. Cancer Research Network project. *J Clin Oncol* 23: 4275-4286.
29. Polednak AP (2001) Frequency of prophylactic contralateral mastectomy among breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 192: 804-805.
30. Robertson C, Kumar S, Ragupathy A, Boachie C, Fraser C, et al. (2011) Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review. *Eur Radiol* 21: 2484-2491.