

Managementul integrat al prevenției cancerului mamar – noi metode de screening populațional

Integrated management of breast cancer prevention – new methods of population screening

Asist. Univ. Dr. CYNTHIA PETROVANU¹, Dr. ADORATA ELENA COMAN¹, Dr. G.C. MURARIU²,
Prof. Dr. RODICA PETROVANU¹

¹Disciplina Medicină de Familie, U.M.F. „Gr. T. Popa”, Iași, România

²Centrul de Medicină de Familie, Iași, România

REZUMAT

Screeningul populațional este un examen medical aplicat pentru detectarea unui cancer potențial la persoanele care nu prezintă simptome sau semne de cancer. Cancerul mamar îndeplinește toate cerințele pentru a constitui obiectul unui program de screening populațional. Autoexaminarea sânilor, mamografia și ecografia mamară sunt metode de screening deja bine cunoscute. Pe lângă acestea, toate ghidurile recomandă controlul greutății și un stil de viață sănătos. Dereglările metabolismului lipidelor, în special cel al colesterolului „bun” (HDL), constituie azi obiectul multor studii de cercetare care le indică drept posibili factori de risc. În continuare, propunem un nou program extins de screening al cancerului mamar, conform noilor ghiduri.

Cuvinte cheie: screening populațional, cancer mamar

ABSTRACT

Population screening means a medical exam performed in order to detect a potential malignant disease in people who have no symptoms or signs of cancer. Breast cancer fulfills all the requirements to make the object of a population screening program. Breast self examination, mammography and breast echography are already well known screening methods. Beyond this, all guidelines recommend body weight control and a healthy lifestyle. Lipids disorders, HDL-cholesterol particularly, are nowadays the object of many research studies which singles them out as a possible risk factor. Here we propose a new extended breast cancer screening program in view of these recent guidelines.

Key words: population screening, breast cancer

NOȚIUNEA DE SCREENING (1)

Screeningul este un examen medical aplicat pentru detectarea unui cancer potențial la o persoană care **nu** are semne sau simptome de

cancer; termenul echivalează cu depistarea precoce sau prevenția secundară. Prevenția maladiei poate fi primară, secundară sau terțiară.

- Prevenția primară vizează eliminarea cauzelor de cancer înainte de apariția acestuia,

- precum și îndepărtarea factorilor de risc
- Prevenția secundară (screeningul) are ca scop descoperirea bolii canceroase într-un stadiu inițial, înainte de apariția manifestărilor clinice, cu mai multe șanse de tratare și vindecare
 - Prevenția terțiară se referă la prevenirea apariției unui nou cancer la pacienții care au avut deja o neoplazie sau la prevenirea recăderii/progresiei cancerului diagnosticat anterior.

Strategia de screening în cancer trebuie să identifice populația căreia îi este adresată (care trebuie să prezinte anumite caracteristici), să stabilească un anumit test, precum și frecvența efectuării lui, să desemneze personalul medical implicat în program. Valoarea testului de screening nu este de a diagnostica boala canceroasă, ci de a identifica, dintr-o masă populațională, acei indivizi asimptomatici cu probabilitate mare de a avea cancer. Testul de screening triază grupul populațional în subiecți cu teste normale și subiecți cu teste modificate, care sunt preluați pentru o evaluare diagnostică ulterioară. Persoanele simptomatice nu sunt incluse în screening, ele urmând a fi supuse unor investigații care să stabilească etiologia simptomelor, deci să răspundă la întrebarea este sau nu este cancer. □

STRATEGII DE SCREENING

Se referă la stabilirea clară a unor parametri operaționali ai programului și să răspundă la întrebările: cine, cum, când, unde și de către cine va fi supus examinării. Prin urmare, strategia de screening își propune delimitarea populației țintă, natura testului folosit, de la ce vârstă se aplică și la ce interval, cine trebuie să aplice testul și în ce condiții, precum și definirea criteriilor de normalitate a testului.

Rezultatele unui test de screening sunt evaluate științific în ce privește raportul cost/beneficiu; inconveniente nu trebuie să depășească beneficiile, iar impactul asupra stării de sănătate a populației trebuie să justifice costurile. Eficiența unui program de screening se materializează în depistarea timpurie a bolii canceroase în populația supusă aceluși program de screening, precum și în mortalitatea inferioară la pacienții selectați. Din punct de vedere economic, ideal ar fi ca suma investită într-un program de screening (costul propriu-zis al screeningului, al evaluărilor diagnostice, costul tratamentelor cancerelor diagnosticate și valoarea anilor de viață pierduți ca urmare a decesului prin cancer) să fie mai mică decât suma necesară diagnosticului și tratamentului cancerelor apărute la populația nesupusă screeningului.

Vom defini în continuare câteva caracteristici ale unui test de screening care stabilesc fiabilitatea

sa și care îl pot, deci, recomanda pentru utilizarea pe scară largă.

- Un test de screening *adevărat pozitiv* (AP) este un test anormal pentru cancer la un individ care ulterior este diagnosticat cu cancer într-o anumită perioadă după efectuarea testului
- Un test de screening *adevărat negativ* (AN) este un test normal la un individ la care ulterior se exclude diagnosticul de cancer prin diferite teste diagnostice într-un interval de timp stabilit
- Un test de screening *fals negativ* (FN) este un test normal apărut la un individ la care ulterior se diagnostichează boala canceroasă într-un anumit interval de timp după efectuarea testului
- Un test de screening *fals pozitiv* (FP) este un test anormal pentru cancer la o persoană care nu are cancer (dovedit ulterior prin metode specifice).

Pe baza acestora se stabilesc sensibilitatea și specificitatea testului.

Sensibilitatea unui test de screening reprezintă capacitatea sa de a detecta indivizii cu cancer din populație și se definește prin raportul dintre numărul cazurilor adevărat pozitive și numărul total de cazuri de cancer:

$$\text{Sensibilitatea} = \frac{AP}{AP + FN}$$

Specificitatea unui test de screening se referă la capacitatea sa de a identifica indivizii care **nu** au cancer și se definește ca fiind raportul dintre numărul cazurilor adevărat negative și numărul total de cazuri fără cancer:

$$\text{Specificitatea} = \frac{AN}{AN + FP}$$

Valoarea predictivă pozitivă măsoară valoarea predictivă pozitivă a unui test pozitiv, adică proporția de teste pozitive care sunt adevărat pozitive:

$$\text{Valoarea predictivă pozitivă} = \frac{AP}{AP + FP}$$

Valoarea predictivă pozitivă depinde de prevalența bolii (numărul de cazuri de cancer – vechi și noi – care există într-o populație bine determinată, într-un anumit interval de timp – de obicei un an – raportat la 100.000 locuitori); cu cât prevalența cancerului într-o populație este mai mare, cu atât crește valoarea predictivă pozitivă a unui test de screening. De aceea, pentru o maximă eficiență din punct de vedere economic, screeningul trebuie să se adreseze unei populații cu *risc maxim de boală* (cu cea mai mare prevalență).

Valoarea predictivă negativă exprimă validitatea unui test negativ și reprezintă proporția de teste negative care sunt adevărat negative:

$$\text{Valoarea predictivă negativă} = \frac{AN}{AN + FN}$$

Testul de screening trebuie să detecteze boala

canceroasă în faza preclinică, având o sensibilitate, specificitate și valoare predictivă acceptabile; trebuie să nu implice complicații postexamenare, iar pentru a avea priză la marea masă a populației trebuie să fie simplu, ieftin și ușor acceptat de subiecți.

Viza programului de screening este reducerea mortalității prin neoplazia în chestiune, reducerea morbidității asociate, scăderea costurilor pe care le presupune tratamentul bolii cercetate dacă ar fi diagnosticată mai târziu. Secundar se obțin îmbunătățirea calității vieții, prelungirea supraviețuirii, reducerea durerii.

În concluzie, eficiența unui test de screening se probează prin scăderea ratei mortalității prin cancer la populația testată, fiind semnificativ mai mică decât la o populație echivalentă care nu se supune screeningului. □

EFICIENȚA SCREENINGULUI ÎN CANCERUL MAMAR (1)

Cancerul mamar prezintă toate caracteristicile necesare pentru a face obiectul unui program de screening.

- Este cancerul cu cea mai mare incidență la femei și reprezintă a doua cauză de deces
- Incidența cancerului de sân a crescut continuu în ultimele decenii cu o rată de 1-2% pe an; incidența și prevalența cancerului de sân cresc cu vârsta pacientelor, atingând un maxim la vârsta perimenopauzală
- În majoritatea cazurilor, cancerul mamar are o fază preclinică lungă, cu timp mediu de dublare cuprins între 100 și 200 de zile
- Tratamentul cancerului mamar în stadii timpurii dă rezultate net superioare în ce privește supraviețuirea, morbiditatea și costul, față de stadiile avansate.

Autoexaminarea sânelui

S-a constatat că la femeile care își examinează sânul periodic tumorile sunt descoperite într-un stadiu timpuriu și au o rată mai mare de supraviețuire decât cele care nu practică auto-palparea regulată a glandei mamare. Explicația constă în rata de creștere mai mică a tumorilor descoperite prin autoexaminare, având, deci, șanse mai mari de a fi diagnosticate înaintea metastazării și în perioada lungă de observație clinică între diagnostic și deces.

Mamografia (2)

„Mamografia are un rol critic în diagnosticul cancerului mamar. În trecut, cancerul mamar era adeseori diagnosticat când pacienta prezenta o formațiune tumorală mamară. Astăzi, modificările mamare sunt descoperite devreme prin

mamografie, înainte de a fi detectabile prin palpate, sunt mai mici decât formațiunile palpabile și prezintă mult mai puține determinări ganglionare“ – Susan Orel, M.D.

După cum se știe, în cadrul screeningului cancerului mamar, examenul de elecție este mamografia, ea întrunind toate criteriile unui test de screening:

1. Poate detecta o leziune precanceroasă înainte de a fi percepută la un examen clinic amănunțit, chiar efectuat de un medic cu experiență
2. Prezintă o sensibilitate de peste 80%, specificitate de peste 95% și valoare predictivă pozitivă de peste 20%
3. Are un impact negativ minim asupra pacientelor – risc neglijabil de carcinogeneză prin iradiere, disconfort acceptabil.

Bineînțeles, mamografia nu poate preveni cancerul, dar și-a dovedit utilitatea prin depistarea cancerului în stadiu cât mai incipient. În Statele Unite, mamografia obligatorie la scară națională a dus la scăderea cu 35% a mortalității prin cancer mamar la femeile cu vârstă de peste 50 ani și, conform studiilor (realizate sub egida Health Insurance Plan), cu 25-35% la cele cu vârste între 40 și 50 ani. Referitor la categoria 40-49 de ani, menționăm că două studii suedeze încheiate în 1997 au demonstrat o scădere mult mai mare a mortalității prin neoplazie de sân – între 42 și 45%. În plus, diagnosticarea precoce a cancerului de sân duce la creșterea șanselor tratamentului conservator, cu păstrarea glandei mamare (fără mastectomie).

Pe baza acestor date, Institutul Național de Cancer, Societatea Americană de Cancer și Colegiul American de Radiologie recomandă mamografiile anuale la femeile trecute de 40 de ani. Cele cu risc înalt – istoric familial de cancer mamar sau ovarian sau radio-terapie mamară în antecedentele personale – pot începe controlul mamografic începând de la 30 de ani.

Alte metode imagistice (2)

Mamografia are și unele limite, în sensul că poate da rezultate fals negative, mai ales la femeile tinere cu sâni denși, la care țesutul glandular poate ascunde o formațiune tumorală, sau fals pozitive – modificări care pot simula o leziune neoplazică. În acest caz, sunt necesare examinări suplimentare, cum ar fi echografia mamară și rezonanța magnetică nucleară.

Echografia stabilește dacă o formațiune este solidă (fibroadenom, cancer) – fără a putea determina natura benignă sau malignă – sau are conținut lichidian (chiști); de asemenea, nu poate detecta calcificările, adesea singura indicație asupra prezenței tumorii, în special în cazul tumorilor foarte mici, de aceea este o explorare

complementară și nu este folosită ca test de screening de primă intenție. Poate fi utilă pentru ghidajul puncției biopsie în vederea stabilirii diagnosticului anatomo-patologic.

Rezonanța magnetică nucleară – este o investigație scumpă și e puțin probabil să fie folosită ca test de screening, dar ar putea fi utilă pentru:

1. evaluarea unor pacienți cu mase mamare palpabile care nu sunt vizibile ecografic sau mamografic
2. urmărirea unei leziuni localizate în țesutul glandular dens al unei femei tinere
3. screeningul unei femei tinere cu risc înalt de cancer mamar, ca urmare a unui istoric familiar semnificativ sau statutului de purtătoare de genă BRCA1/BRCA2.

Alte avantaje ale RMN sunt:

- poate detecta sediul tumorii mamare în cazul pacientelor cu celule maligne în ganglionii limfatici axilari, dar nu prezintă masă tumorală mamară palpabilă sau vizibilă mamografic. În asemenea cazuri, indicația expresă este de mastectomie. Dacă se detectează sediul tumorii, opțiunile terapeutice ar putea include tumorectomia și iradioterapia
- RMN poate tranșa între o formațiune localizată și un cancer multicentric, care implică una sau mai multe arii. Este util pentru pacientele cu carcinom invaziv lobular, care tinde să fie difuz sau multicentric
- RMN este util pentru urmărirea țesutului cicatricial și poate evalua o schimbare semnificativă la nivelul tumorectomiei
- detectarea metastazelor în orice segment al corpului
- detectarea scurgerilor de silicon din proteza mamară, făcând ușor distincția între gelul de silicon și țesutul mamar normal.

Screeningul femeilor asimptomatice (1,2)

Pentru depistarea precoce a cancerului de sân se recomandă:

- între 20 și 40 ani – autoexaminarea lunară a sânilor în a opta zi a ciclului menstrual și control la fiecare 3 ani la un medic specialist
- între 40 și 49 ani – examen clinic și mamografie anuale începând de la 40 ani, precum și autopalpare lunară
- după 50 ani – examen fizic și mamografic anual, cu autoexaminare în aceeași zi a lunii. Nu există limită superioară de vârstă.

Beneficiul screeningului este proporțional cu riscul pacientei de a dezvolta cancer mamar. Astfel, pacientele cu istoric familial de cancer mamar, boli benigne ale sânului sau cele nulipare și/sau cu menarhă timpurie vor fi examinate de la o vârstă mai tânără și mai frecvent, recomandându-se mamografie anuală începând de la 25-30 ani.

Valoarea testelor metabolice în screeningul cancerului mamar

Statusul metabolic – IMC, profilul glucidic și lipidic – are un rol dovedit și bine determinat în ce privește riscul cardio-vascular, fiind inclus în toate programele de screening populațional pentru detectarea persoanelor predispuse a dezvolta boli degenerative ale cordului și ale vaselor. Importanța sa în materie de risc oncogen, în particular de cancer mamar, este tot mai discutată, dar rămâne încă a fi stabilită. Totuși, toate ghidurile de prevenție primară și secundară a bolii neoplazice includ modul de viață sanogen, cu menținerea unei greutate corporale cât mai apropiate de cea ideală, un program sistematic de efort fizic zilnic și o alimentație sănătoasă – hipolipidică, hipoglucidică.

În ce privește riscul de cancer mamar, pe lângă greutatea corporală, o importanță aparte se acordă fracțiunii HDL-colesterol, mai ales la vârsta menopauzei; aceasta este perioada critică, în care profilul metabolic se schimbă – greutatea corporală crește, cu distribuția centrală a adipozității – în contextul unor modificări hormonale. Totodată, aceasta este vârsta la care apar modificări ale lipidogramei în contextul sindromului metabolic, cu creșterea colesterolului total și schimbarea raportului dintre fracțiile sale – HDL și non-HDL (LDL, IDL, VLDL). Corelând acest lucru cu creșterea netă a incidenței cancerului mamar, s-a pus problema includerii lipidogramei în programele de screening, în condițiile în care s-a constatat o legătură pozitivă între scăderea HDL-colesterolului și creșterea estradiolului seric.

Tot mai mulți autori propun includerea lipidogramei, în special a HDL-colesterolului în programele de screening ale cancerului mamar, fără a se fi elaborat o schemă clară în acest sens. Propunem mai jos o schiță de program, respectând normele privitoare la testele de screening, enumerate anterior.

Schema prezintă următoarele avantaje:

- promovarea modului de viață sanogen
- screening lărgit, considerând modificările dislipidemice ca factor de risc major pentru bolile degenerative cardio-vasculare și ca factor predispozant pentru neoplazia mamară, ambele categorii de boli având prevalența și incidența maximă la vârsta peri-și postmenopauzală
- șanse mai mari de depistare a bolii neoplazice în stadiu precoce sau chiar de profilaxie primară, având în vedere că schimbarea modului de viață, asociată sau nu cu tratament medicamentos al dislipidemiei, ar fi benefică atât pentru prevenția bolilor cardio-vasculare (fapt dovedit), cât și pentru cea a bolii neoplazice, în special a cancerului

mamar, așa cum sugerează studiile de cohortă făcute de mari institute epidemiologice din lume.

Ținând cont de flagelul reprezentat de boala canceroasă, în particular de cancerul de sân, care implică, pe lângă o mortalitate ridicată, cheltuieli socio-economice foarte mari – pacienții sunt inapte de muncă pe durata tratamentului, care

este complex și costisitor, impactul psihologic foarte mare – considerăm că orice posibil factor de risc merită luat în seamă și căutat, mai ales la segmentul populațional cu un anumit profil (vârstă, antecedente familiale, antecedente personale fiziologice ce presupun o probabilitate mai mare de a face boala); în particular, statusul ponderal (talie, greutate, PA, IMC) și lipidograma completă (colesterol total, fracțiile de colesterol și trigliceridele) sunt ușor acceptate de pacienți și facil de urmărit.

BIBLIOGRAFIE

1. Anghel Rodica, Ionescu Dan Miltiade, Șandru Angela – Cancerul glandei mamare, Editura Medicală Național, București, 2002, p.16-26.
2. www.breastcancer.org

Revista presei medicale

Leukemia pill may improve stroke treatment: study

By JULIE STEENHUYSEN

A highly effective leukemia pill may reduce complications and boost the effectiveness of a treatment for the most common type of stroke, an international team of researchers said on Sunday.

Studies in mice showed giving Gleevec or imatinib, a drug made by Novartis AG, significantly reduced bleeding in the brain associated with the clot-busting drug known as tissue plasminogen activator or tPA. It also appeared to extend the time window in which the drug could be given, they said.

“You potentially could reduce the amount of side effects associated with tPA and increase the population that could receive it,” said Daniel Lawrence of the University of Michigan Medical School, whose findings appear in the journal Nature Medicine.

Lawrence worked with researchers from the Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden, which plan to start testing the drug combination in humans in the next few months.

The clot-buster tPA is used to dissolve blood clots in ischemic stroke, a type of stroke triggered when a blood clot impedes blood flow to the brain.

These strokes account for 80 percent of the 15 million strokes that occur each year worldwide, according to the World Health Organization.

When given within the first three hours of a stroke, tPA can chew up the clot and significantly reduce death and disability. But tPA has two major drawbacks: it can cause blood to leak into the brain and it must be used within three hours after the start of the stroke.

And because the drug causes bleeding, it can not be used in a more rare type of stroke known as an intracerebral hemorrhage, which is caused when a blood vessel in the head ruptures.

Lawrence said they now have a better understanding of why tPA causes bleeding. He said when tPA seeps into the brain through stroke-damaged vessels, it appears to act on a protein involved in blood vessel formation called PDGF-CC and the PDGF-alpha receptor that it binds to.

This process weakens the blood brain barrier — a complex mechanism that protects the brain from toxins in the blood — making blood vessels porous and vulnerable to leaks. Gleevec, which

blocks the PDGF-alpha receptor, appears to counteract this effect.

The researchers tested this theory in a series of studies in mice. In one, they induced strokes and an hour later gave some of the mice a dose of Gleevec. Mice that got the drug had 33 percent less leakage. They also had 34 percent less damage to the brain 72 hours later.

They then tested Gleevec as a pre-treatment before giving tPA to protect against bleeding in the brain. They gave Gleevec to mice one hour after the stroke began, but waited another four hours before giving tPA, long past the typical three-hour treatment window for tPA.

They measured levels of the blood protein hemoglobin in the brain to test for bleeding. Mice given Gleevec had 50 percent less hemoglobin than those not given Gleevec. The study suggests Gleevec may help prevent blood vessel leakage associated with tPA and could extend the time window in which it can be used. If the findings are confirmed in humans, Lawrence said it could give patients and doctors more time.

“It could have a huge benefit,” he said.

Source: REUTERS/HEALTH, Chicago