

## REVISTA LITERATURII

### ABORDAREA ISTORICĂ A TEORIEI METASTATICE ÎN CANCERUL MAMAR (REVISTA LITERATURII)

Vitalie Machidon – d.ş.m., conf. cercetător,  
Larisa Sofroni - d.h.ş.m., conf.cercetător,  
Diana Tcaciuc - d.ş.m., cercetător științific

Laboratorul științific „Tumorile Organelor Reproductive”  
Institutul Oncologic, Republica Moldova

**Rezumat:** Metastazele au fost, sunt și rămân a fi cauza de bază în decesul pacienților oncologici. Lucrarea dezvăluie concepțiile formării metastazelor și preîntâmpinarea proceselor ce stau la temelia metastazării – unul din principiile de bază ale tratamentului tumorilor maligne. Este abordată istoria teoriilor metastatice a cancerului și, în particular, a cancerului mamar.

**Cuvinte-cheie:** cancer, metastază, cancer mamar metastazant.

#### The historical approach of metastatic theory to breast cancer

**Summary:** Metastases have been, and remain, the underlying cause of death in oncological patients. The paper uncovers the concepts of metastasis formation and the premonition of processes underlying metastasis - one of the basic principles of malignant tumor therapy. The history of metastatic theories of cancer and, in particular, breast cancer is addressed.

**Key words:** cancer, metastasis, metastatic breast cancer.

#### Исторический подход к теории метастазирования рака молочной железы

**Резюме:** Метастазы были и остаются основной причиной смерти у онкологических пациентов. В статье раскрываются концепции формирования метастазов и предчувствие процессов, лежащих в основе метастазов - одного из основных принципов злокачественной опухолевой терапии. Рассматривается история метастатических теорий рака и, в частности, рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак, теории метастазирования, метастатический рак молочной железы.

#### Introducere:

Datele statistice mondiale relevă despre dublarea morbidității globale prin cancer între anii 1975 – 2000. Se prevede că se va dubla din nou în anul 2020 și, practic, se va tripla către anul 2030. Numai în anul 2000 s-au înregistrat pe întreg globul pământesc în jur de 12 milioane cazuri de cancer și mai mult de 7 milioane de decese. Către anul 2030 se prognozează 20-26 milioane de cancere noi și 13-17 milioane de decese (12).

Conform datelor Agenției Internaționale de cercetări în oncologie în anul 2030 în rezultatul afecțiunilor neoplazice vor deceda 13,2 milioane de oameni pe an, această cifră depășește aproximativ de 2 ori cazurile de deces din anul 2008. Cancerul nu mai este o raritate nici într-o țară de pe „mapa mond” și nici chiar în țările dezvoltate economic (10).

În toată lumea rata mortalității către morbiditatea cancerului mamar (CM) este estimată aproximativ la

36%. CM deține locul 5 în decesele cauzate de cancer (la femei locul 1). Anual în lume de cancer mamar metastazant ( CMM) decedează aproximativ 500.000 pacienți (4). Numai în Europa, cancerul mamar este răspunzător de peste 100.000 decese pe an. CM rămâne în continuare pe prima linie în structura mortalității prin cancer la femei (7,1).

În Republica Moldova mortalitatea anuală în urma CM în 2016 a constituit 673 cazuri (8%). Dacă ne referim la mortalitatea din cele 1170 cazuri noi de CM luate la evidență în 2016, atunci a constituit 133 cazuri (11,4%).

**Scurt istoric:** Metastazele – sunt un product definitivat în urma evoluției în care acțiunea reciprocă între celulele tumorale și a microstructurilor din mediul înconjurător-adiacent, duc la schimbări care permit acestor celule de a depăși dezvoltarea programată. Astfel, celulele tumorale se stabilesc și se dezvoltă în țesuturi noi și, în final, duc la schimbări irevocabile

și provoacă moartea (3). Metastazele au fost, sunt și rămân principala cauză a decesului pacienților oncologici. Profilaxia dezvoltării metastazelor este unul din principiile de bază al tratamentului tumorilor maligne. Din aceste considerente ar fi logic de cunoscut procesele ce stau la baza metastazării. Necâtând la faptul că în ultimul deceniu în acest domeniu s-au efectuat multiple cercetări, multe aspecte rămân încă neclare.

Cea mai importantă abordare a cancerului mamar metastazant este cea istorică, drept reflectare a modelului biologic de evoluție a CM, care a existat în diferite epoci. Modelul halstedian (Halsted, 1894) de evoluție a cancerului mamar susține că tumora apărută în țesutul glandular se extinde în adiacență pe cale limfatică. Acest proces are loc într-un mod ordonat și previzibil, interesând primar ganglionii limfatici regionali, ultimii fiind sursa metastazelor ulterioare la distanță. Ganglionii limfatici constituie o barieră eficientă în calea diseminării celulelor canceroase. Metastazarea pe cale sangvină era considerată nesemnificativă, iar CM era considerat o maladie loco-regională a cărei soluționare depinde strict de respectarea tehnicii de efectuare a mastectomiei. Procentul de recidive loco-regionale și a metastazelor la distanță era însă o problemă actuală pe atunci. Acest model nu putea explica fenomenul conform căruia un sfert din pacienți cu ganglioni axilari neafecți, totuși dezvoltau metastaze la distanță.

În necesitatea de a corecta insuficiențele teoriei precedente a apărut o nouă concepție care susține că în momentul prezentării la medic pacientele au deja micrometastaze oculte și, deci, boala este sistemică încă înainte de debutul clinic. Acest model este denumit sistemic și a fost susținut, în special de B.Fisher, începând cu anul 1979. În conformitate cu paradigma sistemică, diseminarea celulelor tumorale nu se produce în mod ordonat din „aproape în aproape”, ganglionii limfatici regionali afectați sunt, posibil, cauzele metastazelor la distanță. Autorii acestei teorii susțineau, că ganglionii limfatici regionali nu sunt o barieră eficientă în răspândirea celulelor tumorale și că calea hematogenă de metastazare are o pondere importantă.

CM este o boala sistemică și, este puțin probabil, că varietățile tratamentelor loco-regionale de amploare să poată influența supraviețuirea. Această nouă concepție a fost în mare măsură confirmată de o lungă serie de trialuri clinice dintre care cele mai cunoscute sunt cele din cadrul NSABP, conduse de B.Fisher în SUA și cele din Milano ale lui U.Veronesi. Deși, mai aproape de realitate decât cel halstedian, modelul sistemic, reușește să explice, practic, toate aspectele evoluției CM.

Un al treilea model, foarte asemănător cu cel sistemic, dar mai nuanțat, a fost propus de Hellman și Harris în 1987, denumit „spectrum”, adică, al întregului spectru de realități biologice ale cancerului mamar. Conform acestui model, la majoritatea pacienților metastazele ganglionare axilare preced metastazelor la distanță, invazia ganglionilor limfatici regionali nu este urmată permanent de dezvoltarea metastazelor la distanță. Metastazarea CM are loc într-un anumit moment al evoluției maladiei în funcție de creșterea și progresarea tumorală. În consecință, este puțin probabil, ca variantele tratamentului loco-regional să poată avea o influență majoră vizând supraviețuirea, dar pot fi semnificative la unele pacienți (8).

Ulterior au mai fost elaborate alte două modele care ar putea elucidă fenomenul metastazării: modelul liniar și paralel. **În modelul liniar** tumora primară trebuie să treacă câteva etape de schimbări genetice ca, în rezultat, celulele canceroase să posede posibilitatea de diseminare și formare în organele îndepărtate a focarelor metastatice. Având în vedere agresivitatea sporită a malignității, a clonelor tumorale, metastazele pot disemina celule tumorale, astfel favorizând apariția noilor metastaze.

**Modelul paralel** de progresare explică diseminarea celulelor tumorale înainte de a se dezvolta tumora primară. Metastazele identificate clinic, genetic nu sunt identice tumorii primare. Ca urmare a acestor transformări, ce favorizează creșterea, celulele tumorale pot modifica s-au pierde capacitatea de a forma metastaze. Necâtând la abordarea fundamental diferită a formării metastazelor, ambele modele nu au putut da clarități la mai multe întrebări de bază așa ca: când tumora primară începe a disemina celulele maligne; sunt capabile metastazele tumorii primare de a forma din celulele ei metastaze noi; sunt capabile celulele diseminate de a forma metastaze în cazul unei tumori primare în stadiul avansat; poate tumora primară susține și controla viața metastazelor cu ajutorul unor semnale; posibilitatea tumorii de a schimba timpul inițierii procesului de metastazare; înlăturarea tumorii primare influențează supraviețuirea sau nu, etc.

De menționat faptul, că în ambele modele de progresare intervalul de timp până ca tumora să cântărească 1 kg practic este același, se poate de afirmat că pentru pacient timpul acesta este nesemnificativ din punct de vedere biologic și clinic. Rezultatele mărturisesc, că formarea metastazelor se produce la etapa inițială a dezvoltării tumorii și că celulele tumorale diseminate tardiv, la fel sunt capabile de a dezvolta metastaze (2).

Recunoscută de majoritatea savanților în prezent

este teoria de „cascadă”, procedeu de metastazare pe cale limfogenă sau hematogenă, care combină etape succesive cu legături reciproce a fenomenelor:

I etapă - transformarea tumorală şi invazia celulelor în ţesuturile adiacente;

II etapă - stimularea proceselor peritumorale a neolimfogenezei şi a neoangiogenezei;

III etapă - străbaterea celulelor canceroase în capilarile limfatice, în cele sangvine noi formate şi pătrunderea lor în vase (intravazaţia).

IV etapă - deplasarea celulelor canceroase cu circuitul sangvin s-au limfatic până la bariera anatomică din apropiere în dependenţă de particularităţile acestora;

V etapă: faza definitivă - reţinerea celulelor canceroase în diferite organe şi în ganglionii limfatici în rezultatul adeziunii la endoteliu vascular, ieşirea celulelor canceroase din vase (ecstravazaţia), formarea şi dezvoltarea secundară (metastatică) a formaţiunii tumorale.

În baza postulatelor elucidate anterior este şi firesc de afirmat, că formarea metastazelor în ganglionii limfatici poate fi tratată ca un substrat în diseminarea hematogenică în continuare a celulelor canceroase - în plămâni, ficat, oase şi alte organe. Procesul de metastazare, în general, are un caracter neîntrerupt chiar şi în cazul înlăturării tumorii primare. Izvorul metastazelor fiind limfa, sângele, ganglionii limfatici restanţi şi ţesuturile care conţin celule tumorale.

O altă concepţie abordată constă, că în momentul blocării ganglionului limfatic santinelă dispare funcţionalitatea supapei vaselor limfatice aferente şi are loc o diseminare multizonală a celulelor canceroase.

Astfel, a fost formulată concepţia circuitului „mare” şi „mic” în metastazarea cancerului. Din momentul afectării metastatice a ganglionului limfatic santinelă (total/parţial), procesul de metastazare poartă un caracter multizonal. Dilatarea vaselor limfatice aferente, eferente contribuie la dispariţia supapelor care controlează circuitul limfei, fenomen ce stă la baza metastazării. Aceste procese sunt tratate ca o etapă a neolimfogenezei (13).

Atât malignitatea fenotipului tumoral, cât şi potenţialul de metastazare a tumorii sunt determinaţi de factori genetici. Compuşii substratului biologic, în particular eczosomele, au influenţă de a stimula adeziunea şi activitatea deplasării celulelor (17). În plus, celula canceroasă cardinal diferă de celula normală prin o mulţime (în jur de 5.000) de tulburări în genom şi epigenom (15). Tumorile primare sunt compuse din populaţii de celule heterogene cu schimbări genetice ce permit de a înfrânge toate hotarele, de a se extinde, de a coloniza în diferite organe şi sisteme (9, 5).

## Discuţii:

În literatura de specialitate sunt spiculaţi un şir de factori care, direct sau indirect contribuie la elucidarea problemei abordate cu semnificaţie diferită care merită de a fi dezbătute. Ne referim doar la unele din ele.

La pacienţi cu diseminarea procesului malign, celulele tumorale din metastaza formată pot migra din metastază şi, posibil, repetat s-ar integra în procesul de metastazare. Invazia tumorală cu ajutorul urmaşilor proprii (celule canceroase metastatice) sunt privite ca un mecanism suplimentar de progresare [6].

O altă temă de discuţie sunt celulele tumorale stem - subpopulaţia tumorilor maligne, ce deţin capacitatea a celulelor stem şi totodată sunt o potenţială sursă de apariţie, progresare şi metastazare a tumorii (16). Clonele noi metastatice a tumorilor mamare apar în procesul evoluţiei clonei şi în cazul administrării tratamentului neoadjuvant chimioterapic, fapt dovedit în premieră prin apariţia metastazelor hematogene (14). Nu se exclude posibilitatea metastazării cancerului şi prin spaţiul perinevralgic, în rezultatul distrugerii tumorale a membranei nervoase, sau prin vasele sangvine care-l alimentează (19).

O problemă deosebită ce ar putea influenţa procesul de metastazare este şi viteza de creştere a tumorii. G. E. Richards (1948) afirmă că tumora mamară creşte aproximativ în fiecare trei luni cu un centimetru. V.P.Collins (1956) a evidenţiat dublarea tumorii metastatice pulmonare (fără tratament) timp de 28 zile. S-a calculat că înainte ca tumora să fie detectată clinic (1cm) e nevoie de 3 ani, dar această perioadă poate dura de la 5 la 25 ani (18).

Perioada de timp necesară de la apariţia primei celule tumorale şi dezvoltarea cancerului pancreatic este de aproximativ 11,7 ani şi de încă 6,8 ani e nevoie ca tumora să dea metastaze (10). Aceşti factori pun la îndoială termenul stabilirii diagnozei timpurii, lămuresc perioada latentă de durată în dezvoltarea recidivelor şi a metastazelor.

## Concluzii:

Problema abordată, indiscutabil, prezintă interes atât ştiinţific, cât şi practic. Evaluarea pre-post terapeutică a pacienţilor cu cancer mamar metastatic reprezintă un aspect de maximă importanţă ce trebuie tratat cu atenţie deosebită. Trebuie de ținut cont, că CMM reprezintă o etnitate deosebit de heterogenă, iar diversele mijloace terapeutice aduc beneficii terapeutice diferite de la caz la caz. Metastazele la distanţă deseori sunt ca nişte cascade „fără trecere” pentru medici iar pentru pacienţi un factor negativ al prognozei.

# **Bibliografie:**

1. Aebi S.1., Davidson T.2., G.Gruber.3, M.Castigli-one.4. 1.Department of Medical Oncology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland. 2.The Finisen Center, University Hospital, Copenhagen, Denmark. 3. Institute of radiation Therapy, Klinik Hirslanden,Zurich; 4. RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland./Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при первичном раке молочной железы. //Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Стр.8. Москва, 2010.
2. Anja Bethge, Udo Schumacher, Andreas Wree, Gero Wedemann. Are Metastases from Metastases Clinical Relevant? Computer Modelling of Cancer Spread in a Case of Hepatocellular Carcinoma. PLoS ONE. 23/04/2012.
3. Anne C. Chiang, M.D., Ph.D., and Joan Massagué, Ph.D /Molecular Basis of Metastasis/http://www.oncology.ru/specialist/journal\_oncology/archive/0109/002.
4. **Джонстон С. и Дж. Стеббинг / Метастазирующий рак молочной железы / Насколько эффективны и безопасны вмешательства, применяемые для лечения метастазирующего рака молочной железы (РМЖ)?** 2002http://www.oncology.ru/specialist/journal\_oncology/lecture.
5. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. Cell 2006;127:679-695.
6. Nguyen DX, Massague J. Genetic determinants of cancer metastasis. Nat Rev Genet, 2007;8:341-352. [ISI] [Medline] .
7. Popescu Felicia. /Câștigă bătălia cu cancerul de sân!/.Învinge Cancerul!// România, Revistă, Nr.2, FAB-S,Octombrie 2010.P. 14-16. //www.fabc.ro/.
8. Vitoc Cristina. Istoria naturala a cancerului mamar avansat loco- regional si metastazat // Radioterapie si Oncologie Medicala. Cluj-Napoca. 2000. Vol. VI.Nr.3-P.224.
9. Weinberg RA. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007.
10. http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=32287
11. http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=32833
12. http://www.solvay-pharma.ru/doctors/new.aspx?id=29561#top
13. Ганцев Ш.Х. /Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению. Креативная хирургия и онкология/ Ж.4,2010г., С.5-11,Медиа Группа "Здоровье" (Уфа) ISSN:2076-3093
14. М. К. Ибрагимова 1,2., М.М. Цыганов 1, П.В. Казанцева 1 / Метастатические клоны опухоли молочной железы возникают в процессе клональной эволюции при проведении предоперационной химиотерапии. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия1. Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, г. Томск 2. Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии / Томск, 27-28 апреля 2017,С: 56-58.
15. Киселев Ф.Л./ О молекулярных механизмах возникновения опухолей / Ж.№4(1184), 2014г.,С.12-21. НИИ канцерогенеза Онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина.
16. Пучинская М.В./ Раковые стволовые клетки как возможный источник возникновения и прогрессирования опухолей. /УО «Белорусский государственный медицинский университет» Том: 62.Номер: 1 Год: 2016 Страницы: 14-23, Ж. Вопросы Онкологии. (Санкт Петербург).
17. **Самсонов Р.Б.<sup>1,2</sup>, Коваленко И.М.<sup>2</sup>, Василев Д.А.<sup>2</sup>, Цырлина Е.В.<sup>2</sup>, Дашян Г.А.<sup>2</sup>, Шохат-Карвальо Х.<sup>3</sup>, Карасик Д.<sup>3</sup>, Берштейн Л.М.<sup>2</sup>, Лютынский В.В.<sup>4</sup>, Малек Анастасия<sup>1,2</sup>** /Стимуляция метастатической активности клеток рака молочной железы экзостомами плазмы. <sup>1</sup> ООО «Онкосистема» <sup>2</sup> ФГБУ «НИИонкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 3.Университет им. Бар-Илана,<sup>4</sup> ООО «Компания Альгимед» Том: 15Номер: 2 Год: 2016 Ст: 6-15 Ж: М. Росийский биотерапевтический журнал.
18. Тарутинова В.И. Молочная железа. /Рак и предраковые заболевания. Киев 2006.с-272-273. /
19. Hirai I., Kimura W., Ozawa K. et al. Perineural invasion in pancreatic cancer // Pancreas. 2002. V. 24. P. 15-25.