

## EVALUĂRILE PREALABILE CĂTRE OVARIECTOMIE ALE BOLNAVELOR DE CANCER AL GLANDEI MAMARE FAZA REPRODUCTIVĂ ÎN PERIOADA PREOPERATORIE

Nicolae Ghidirim – dr.hab.ş.t.med., prof.univ., Larisa Sofroni – dr.hab.ş.t.med., conf. cercet.,  
Lilia Bacalîm – asist.univ., doctorand, Ionela Clipca – dr.ş.t.med., Nadejda Corobcean – dr.ş.t.  
med., asist.univ., Oxana Odobescu – asist.univ., doctorand,  
Inga Chemencendji – morfopatolog

### Rezumat

Este binecunoscut faptul că tumorile glandei mamare în aproximativ 70% sunt tumori hormono-dependente, astfel în cazul pacienților aflate în fazele reproductive și perimenopauză este necesară o reducere maximal posibilă a acțiunii estrogenilor prin blocarea acestora sau prin reducerea numărului de estrogeni liberi circulanți. În baza datelor preliminare din acest studiu, blocarea chirurgicală sau chimică (inhibiția ovariană) a producerii de estrogeni a fost efectuată preponderant adjuvant (19 cazuri din 42, 45%), de sinestătător sau în asocieri cu chimio- și/sau radioterapie, urmată de tratamentul de durată cu Tamoxifen.

**Cuvinte-cheie:** cancer al glandei mamare, faza reproductivă, perimenopauză, tratament

### Summary. Preventiv assessment for oophorectomy in reproductive breast cancer patients in the before surgery period

It is well known that breast tumors in 70% are hormone-dependent tumors, so if patients in reproductive and perimenopausal phases required maximum reduction possible by blocking estrogen action or by reducing circulating free estrogen. Based on preliminary data from this study surgical or chemical stop (ovarian ablation) producing estrogen it was performed adjuvant (19 case from 42, 45%), alone or in combination with chimio- and/or radiotherapy, followed by treatment with Tamoxifen.

**Key words:** of breast cancer, reproductive and perimenopausal phases, treatment

### Резюме. Предварительная предоперационная оценка показаний к овариэктомии у больных раком грудной железы в репродуктивной фазе женщин

Опухоли молочной железы являются гормоно-зависимыми и у женщин в репродуктивной фазе и перименопаузе необходимо прекратить максимально воспроизводство эстрогенов различными путями самым надежным и быстрым прекращением их производства является удаление яичников лапароскопически или лапаротомически. На основании предварительных данных наших исследований, хирургическое или химическое блокирование эстрогенов было выполнено адьювантно в (19 случаев из 42 45%), самостоятельно или в комбинации с химио и/или радиотерапией, с продолжительным лечением Тамоксифеном.

**Ключевые слова:** опухоли молочной железы, репродуктивная фаза, лечение

### Actualitatea temei

Ovariectomia în neoplasmul de sân reprezintă cel mai vechi și cunoscut tratament endocrin. Prima relație privind ovariectomia datează din 1829, când A. Cooper, a remarcat că, după extirparea ambelor ovare la o pacientă cu neoplasm de sân și metastaze vertebrale lombare, au cedat durerile de la nivelul coloanei vertebrale. Mai târziu, în 1896, medicul scoțian George Thomas Beatson din Glasgow, efectuând 10 ovariectomii la paciente cu cancer al glandei mamare (CGM) avansat (metastaze la distanță), a observat că la 3 paciente dintre acestea s-a obținut o regresie completă a cancerului. Pe atunci încă nu se cunoștea faptul că eficacitatea tratamentului este în dependență de prezența receptorilor estrogenici (ER+) și progesteronici pozitivi (PgR+). Dintre pacientele cu CGM operate, 80% primesc tratament hormonal [1,3,5,12,15]. Pentru CGM cu ER-, tratamentul hormonal nu este indicat [1,3,4,7,9]. În rezultatul numeroaselor studii s-a demonstrat faptul că cel mai important predictor al răspunsului la hormonoterapie (HT)

este expresia receptorilor hormoni (RH) pentru ER sau PgR la nivelul celulei tumorale; se consideră că aproximativ 50-60% dintre pacientele cu CGM sunt RH+ (hormono-receptor); dintre acestea numai 20-40% prezintă un răspuns important la HT, iar altele 20-30% se stabilizează pentru o perioadă de cel puțin 6 luni [2,14,17]. Alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbidițiile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii, scopul principal fiind stoparea producerii de estrogen și progesteron (inhibiția ovariană). Inhibiția ovariană indiferent de metoda de tratament aplicată (chimică sau chirurgicală), este asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%,  $2p=0,0007$ ) și deceselor (6.3%,  $2p=0,001$ ) pentru femeile în perioada reproductivă (<50 ani) [6,8,9,16]. Cea mai eficientă și sigură metodă de inhibiție ovariană reprezintă ovariectomia.

Ovariectomia reprezintă manevra hormonoterapică curentă ce reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre bolnave, concentrația

restantă fiind aceea cunoscută în perioada de menopauză. Conform unui studiu efectuat de Haldar K. et al. (2011), răspunsul organismului la tratament depinde de statusul receptorilor hormonal (ER, PgR), cu rate de răspuns de 60-75% înregistrate în tumorile cu ER+, cu durată medie a răspunsului de 6 luni. Rolul asocierii ovariectomiei la pacientele care primesc chimioterapie (CHT) adjuvantă rămâne controversat (majoritatea studiilor nu demonstrează beneficii), mai ales la pacientele cu vârste >40 ani cu amenoree permanentă după CHT (50%) [25, 26]. Astfel, după cum s-a menționat mai sus, ovariectomia este cea mai veche formă de tratament sistemic la femeile în premenopauză, în stadiile incipiente, care ameliorează supraviețuirea pe termen lung chiar și în absența CHT [1, 2, 3, 4]; pare mai benefică la femeile tinere, cu risc mai mic de insuficiență ovariană post CHT.

Deși, riscurile actuale sunt mici, totuși ovariectomia induce o menopauză prematură, cu toate consecințele ce urmează după aceasta: osteoporoză, creșterea riscului de boală coronariană, pierderea fertilității, scăderea libidoului.

**Scopul cercetării** este evaluarea preliminară către ovariectomie a bolnavelor de CGM faza reproductivă în perioada preoperatorie.

#### Material și metode de cercetare:

Tipul studiului realizat este descriptiv (integral, selectiv), axat pe tactica de tratament cu prezentarea prealabilă a rezultatelor imediate și la distanță ale bolnavelor de CGM faza reproductivă în perioada preoperatorie. Au fost studiate cartelele de ambulator și fișele de observație clinică a 42 de paciente tratate de CGM în faza reproductivă care s-au aflat în laboratorul Mamologie, secțiile Chimioterapie și Radioterapie ale IMSP Institutul Oncologic.

#### Rezultate și discuții

În studiu au fost incluse 42 de paciente cu vârstă între 21 – 50 de ani, vârsta medie fiind 38.46 ani. În dependență de stadiu, în studiu au fost incluse paciente cu stadiul I – 13 (31%), stadiul II – 19 (45.23%), stadiul III – 8 (19%) și stadiul IV – 2 (4.76%), (vezi figura 1).

Conform datelor literaturii de specialitate [3,7,9,10], tactica de tratament al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă se determină în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii. În lotul de studiu însă, determinarea receptorilor hormonal a fost efectuată în mod diferit în dependență de tratamentul administrat și de dotarea cu reactivitate pentru examen imunohistochimic al Institutului Oncologic (vezi figura 2).

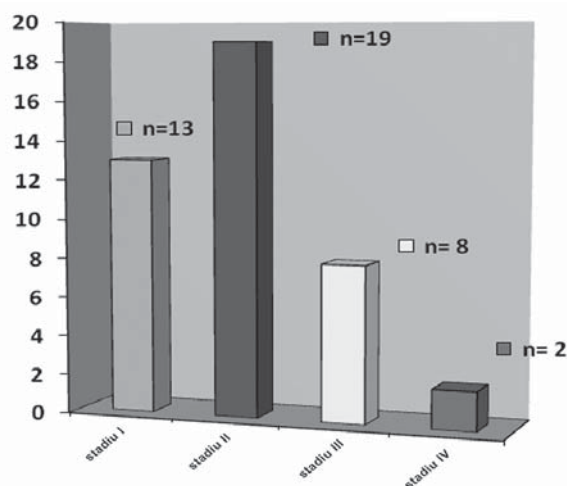


Figura 1. Repartizarea pacientelor conform stadiului

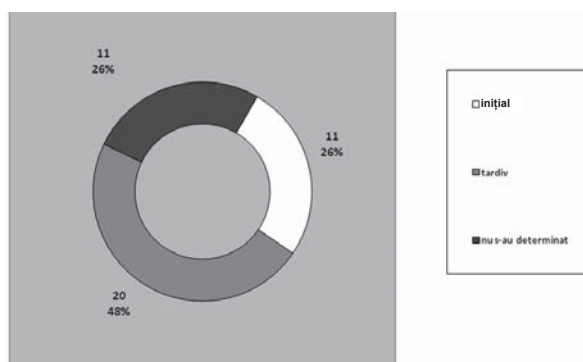


Figura 2. Timpul de determinare a RH la pacientele cu CGM în faza reproductivă

Astfel, din totalul de 42 de paciente incluse în acest studiu, numai în 11 cazuri (26.2%) RH au fost determinați inițial, la momentul depistării CGM. În restul 20 de cazuri (47.61%), RH au fost determinați pe parcursul tratamentului fie neoadjuvant sau adjuvant. Iar la 11 paciente cu CGM, perioada reproductivă, ceea ce constituie 26,2%, statutul imunohistochimic nu a fost determinat, argumentând aceasta probabil, prin imposibilitatea tehnică (absența reactivelor) de determinare a RH în acea perioadă (studiu retrospectiv). Tactica de tratament a pacientelor cu CGM în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii este demonstrată în tab. 1.

Este bine cunoscut faptul că tumorile ER+PgR+ au o sensibilitate crescută la tratamentul hormonal. Neoadjuvant, în lotul de studiu, indiferent de statutul RH, a predominat tratamentul chimio- și/sau radioterapeutic (RT) (32;76.2%vs7;16.6%). La pacientele, care neoadjuvant au primit tratament CHT/RT, în dependență de starea RH, rezultatele au fost următoarele: la 4 paciente din 7(57,14%) care au primit tratament neoadjuvant statutul hormonal ER+PgR+Her2neu+, în rezultatul a 2-6 cure de CHT neoadjuvantă după

Tabelul 1

**Tactica de tratament în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii**

Tratament		Statut imuno-histochimic		ER+PgR+ Her2neu +	ER+PgR+ Her2neu -	ER+PgR- Her2neu -	ER-PgR- Her2neu -	ER-PgR- Her2neu +	ER+PgR- Her2neu +	Nu s-au efectuat (n=11)	Total
		(n = 7)	(n = 15)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 3)	(n = 2)				
Neoadjuvant	CHT	4	10	2	1	3	2	10	32		
	RT		3	1				3	7		
	HT		1						1		
Chirurgical	Oper. organome-najantă	3	1						2	6	
	Mast. tip Madden	4	13	2	1	3	3	10	36		
Adjuvant	Inhibiție ova-riana	chimic	2	1					1	4	
		chirurgi-cală	1	4	2			1	7	15	
	Tamoxifen	1	4	2		1		6	14		
	CHT	5	9		1	2	2	12	31		
	RT	11	2	1	1	1		4	20		

diverse scheme de tratament, s-a înregistrat un efect clinico-paraclinic pozitiv cu regresia parțială a procesului tumoral; în cazul ER+PgR+Her2neu-, 66.6% (10 din 15 cazuri) au fost supuse tratamentului CHT, dintre care în 3 cazuri a fost efectuat tratamentul combinat (CHT+RT). Efectul clinico-paraclinic în urma tratamentului CHT (2-6 cure) a fost slab pozitiv sau chiar negativ (7;70%) cu progresare locală și persistența mensesului, iar în 2 cazuri s-a înregistrat o progresare sistemică (Mt în oase). În urma RT, la toate cele 3(30%) paciente supuse tratamentului radioterapic, s-a înregistrat o regresie cu circa 50%; efect pozitiv cu stabilizarea procesului a fost înregistrat la 2 din 3 cazuri cu ER+PgR-Her2neu-; în cazul unei paciente cu ER-PgR-Her2neu-, în urma a 3 cure de PCT după schema FAC (1,2;100;1,5), s-a înregistrat inițial o dinamică intens pozitivă cu o regresie clinico-paraclinică de peste 50%, însă, care din păcate, pe parcursul tratamentului combinat și complex administrat, s-a înregistrat o progresare sistemică cu Mt multiple (ficat, oase, plămâni); la 2 din 3 cazuri cu ER-PgR-Her2neu+ la care s-a administrat tratament neoadjuvant CHT, efectul a fost pozitiv cu o regresie parțială a tumorii, pe când într-un caz avansat din start, efect în urma numeroaselor cure de CHT (Paclitaxel, Doxorubicină, Vinar, Xeloda) nu s-a înregistrat o dinamică pozitivă; efect pozitiv cu stabilizare s-a înregistrat la pacientele cu ER+PgR-Her2neu+ (2 din 2); din totalul de 10 paciente din 11(90.9%), la care nu s-au determinat deloc RH dar care au primit tratament neoadjuvant CHT și RT, la 6 paciente (60%) s-a înregistrat un efect

clinico-paraclinic pozitiv, pe când în 4 cazuri (40%), dinamica pozitivă a absentat. Inhibiția ovariană cu Zoladex a fost efectuată numai într-un singur caz la o pacientă cu CGM st. IIA tratată inițial peste hotarele țării cu ER+PgR+Her2neu- (hormonosensibilă), ceea ce și argumentează corectitudinea tratamentului administrat. Din totalul de 42 de paciente din studiu, 36 (85,7%) au suportat intervenție chirurgicală în volum de mastectomie tip Madden și în 6 cazuri (14,28%) – rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie locoregională. Volumul intervenției chirurgicale a fost în dependență de stadiul bolii și dorința pacientei. Tactica tratamentului adjuvant a fost în majoritatea cazurilor chimioterapie și/sau radioterapie urmată ulterior de inhibiție ovariană (chimică – inhibă secreția LH cât și a FSH la nivel hipofizar (Zoladex, Lucrin-depoT, Diferilin) sau chirurgicală – ovariectomie laparoscopică sau laparotomică). Ovariectomia (inhibiția ovariană) chimică sau chirurgicală urmată de tratamentul de durată cu Tamoxifen a fost indicată în caz de contraindicații pentru CHT/RT (epilepsie, hepatită virală B sau ciroză cu dereglarea funcției fermentative, menses persistent, rezistența sporită la tratamentele administrate ulterior cu progresarea procesului). Din cele 42 de paciente cercetate, ovariectomia chirurgicală sau chimică a fost efectuată numai la 19 paciente (45%), dintre care în 8 cazuri (20%) a fost efectuată fără determinarea RH (paciente tratate în perioada când nu se efectua analiza imunohistochimică în IOM), indicațiile pentru aceasta fiind în 4 cazuri reacții adverse severe după tratamentul chimioterapic sub formă de

grețuri, astenie pronunțată ș.a. sau dereglarea funcției hepatice cu majorarea indicilor transaminazelor, în 2 cazuri – persistența mensesului după 4 - 6 cure de CHT, iar în 2 cazuri, ovariectomia a fost indicată din cauza epuizării metodelor de tratament folosite anterior cu progresare locală și sistemică a cancerului. În restul 57.9% (11 din 19 cazuri), ovariectomia a fost indicată imediat după tratamentul chirurgical, dintre care în 4 cazuri cu ER+PgR+Her2neu-, iar în 7 cazuri a fost indicată după CHT și/sau RT.

### Concluzii:

1. Tactica de tratament al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă se determină în dependență de statutul imunohistochemic al tumorii, în studiu în 11 cazuri (26.2%), RH au fost determinați inițial, la momentul depistării CGM, 20 de cazuri (47.61%) pe parcurs iar în 11 cazuri, RH nu au fost determinați.

2. Conform, datelor preliminare obținute din studiu, inhibiția ovariană a fost efectuată în majoritatea cazurilor adjuvant la 19 paciente, ceea ce reprezintă 45%, dintre care în 57.9% (11 din 19 cazuri), ovariectomia a fost indicată imediat după tratamentul chirurgical cu ER+PgR+Her2neu-.

### Bibliografie

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. Washington (DC): ACOG; 2008 Jan. (*ACOG practice bulletin*; no. 89). *Obstet Gynecol* 2008 Jan; 111(1):231-41.
- Barron, T.I., Connolly, R., Bennett, K. et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109:832-100.
- Costantino J.P., Kuller L.H., Ives D.G. et al.: Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 89 (11): 776-82, 1997.
- Davidson N., O'Neil A., Vukov A. et al. Effect of chemo hormonal therapy in premenopausal, node positive, receptor positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. *proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18 : 67 (abstr 249).
- De Samblanx H., Schrijvers D. Monoclonal antibodies. In Melstedt H, Schrijvers D, Bakaloukos D, Greil R (eds): *European Society for Medical Oncology Handbook of principles of translational research Informa Healthcare* 2007: 115.
- E. Davidson A., O'Neil A., Vukov. Chemo hormonal therapy in premenopausal, node- positive, receptor-positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 : 5 (abstr 15).
- Eisen A., Messersmith H., Franek J., Trudeau M. Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early stage invasive breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Jul 6. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.:1-9.
- Goldhirsh A., Coleoni M., Gelber R. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Oncol* 2002, 13 (Suppl 4) 61-68.
- Goldhirsh A., Wood W., Gelber R. et al. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin* 2003; 21:3357-3365.
- Jakesz R., Hausmaninger H., Kubista E. et al. Randomized adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer - Austrian breast and colorectal cancer study group trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-4627.
- Kataja V., Hietanen P., Joensuu H. et al. The effects of adjuvant anastrozole, exemestane, tamoxifene, and toremifene on serum lipids in postmenopausal women with breast cancer – randomized study. *Program and abstracts of the 25-th San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 11-14, 2002 9 (abstr 634).
- Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
- Klijin J.G.M., Blamey R.W., Boccardo F. et al. Other endocrine and biological agents in the treatment of advanced breast cancer. In Miller WR, Ingle JN, Endocrine Therapy in breast cancer. New York: Marcel Dekker Inc. 2002: 79-90.
- Kuo E.Y., Finkelstein S.E., Rebecca Aft. Principles and practice of surgery in cancer therapy. In Govondan R(ed): *The Washington Manual of Oncology*. Second edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008:1.
- Love R.R., Mohsin S.K., Havighurst T. et al. Over expression of HER 2 neu as a prognostic factor and as a predictive factor for response to adjuvant combined endocrine therapy in premenopausal Vietnamese women with operable breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2001, 69:220 (abstr.).
- Miller W.R. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:1102.
- Miron L. Principles of oncologic surgery. In Miron L (ed): *General oncology. Publishing "Egal" Ba-cau.*: 2000:226-236.