

## The role of laparoscopic oophorectomy in hormonal treatment of patients with breast cancer

L. Bacalim

Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: codreanl@mail.ru. Manuscript received June 05, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** It is well known that breast tumors are hormone-dependent tumors, that is why patients in reproductive and perimenopausal phases required maximum reduction possible by blocking estrogen action or by reducing circulating free estrogen. The most effective method to stop immediately the production of estrogen is represented by the ovarian ablation. Laparoscopic oophorectomy is current hormone maneuver, immediately and safely reduces circulating estrogen levels to 100% of patients, the remaining concentration being similar to that in the menopause. Laparoscopic oophorectomy can be performed with curative and prophylactic tasks. Oophorectomy was performed for the first time as a therapeutic procedure for advanced breast cancer more than 110 years ago and as adjuvant hormonal treatment in primary breast cancer – 50 years ago. The efficiency of oophorectomy remains uncertain in adjuvant treatment, so it is not surprising that prophylactic oophorectomy in women at increased risk remains controversial. Laparoscopic oophorectomy proved to be a safer method of treatment, less traumatic, with much less immunosuppressive effect, short convalescence, with fast postoperative rehabilitation (1-2 days compared to 8-10 days in laparotomy) and low price, compared to the classical ovarian ablation, or using anti-estrogenic preparations.

**Conclusions:** The choice of therapeutic agent should be individualized, based on the safety profile, associated comorbidities and biological characteristics of the tumor, the main purpose is to stop the production of estrogen and progesterone (ovarian suppression). It is a surgical technique of choice in comparison with ovarian laparotomy

**Key words:** oophorectomy, hormonal receptor, breast cancer, ovarian suppression.

## Rolul ovariectomiei celioscopice în tratamentul hormonal al cancerului mamar

Este binecunoscut faptul că tumorile glandei mamare sunt hormono-dependente, astfel în cazul pacientelor aflate în faza reproductivă și perimenopauză este necesară o reducere maximal posibilă a acțiunii estrogenilor prin blocarea acestora sau prin reducerea numărului de estrogeni liberi circulanți.

Scopul studiului constă în demonstrarea faptului că cea mai eficientă metodă de stopare imediată a producerii de estrogeni o reprezintă ablația ovariană.

Ovariectomia în carcinomul mamar reprezintă cel mai vechi și cunoscut tratament endocrin. Prima relatare privind ovariectomia datează din 1829, când A. Cooper, a remarcat că după extirparea ambelor ovare la o pacientă cu carcinom mamar și metastaze vertebrale lombare, au cedat durerile 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 pentru estrogen (ER+) și progesteron (PR+). Un timp, s-a renunțat la utilizarea acestei metode, și abia în anii '70, când s-a determinat rolul ovarelor în producerea de estrogen și progesteron, a fost clar de ce aproape 70% dintre pacientele cu CGM nu erau sensibile la terapia cu hormoni (ovariectomie).

Dintre pacientele cu CGM operate, 80% beneficiază de tratament hormonal. Pentru CGM ER-, tratamentul hormonal nu este indicat. Numeroase studii au demonstrat faptul că cel mai important predictor al răspunsului la terapia hormonală (HT) este expresia receptorilor pentru ER sau PR la nivelul celulei tumorale; se consideră că aproximativ 50-60% dintre

pacientele cu CGM sunt HR+ (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 [1, 2, 12, 15]. Aproximativ 40-70% din totalul pacientelor cu CGM obțin un beneficiu clinic în urma HT. Pentru femeile mai în vârstă de 35 de ani, HT este obligatorie (deoarece în acest caz inhibiția ovariană nu se instalează după chimioterapie) [16]. După cum s-a menționat, expresia ER/PR la nivel tumoral reprezintă cel mai important criteriu predictiv. Rata de răspuns (RR) [9] la HT este redată în tabelul 1.

Tabelul 1

Rata de răspuns la tratamentul hormonal în funcție de ER/PR conform ASCO (descifrarea ASCO)

Receptor		RR (%)
ER	PR	
+	+	70
+	-	40
-	+	10
-	-	10

Se consideră ER/PR+ la examinarea imunohistochimică atunci când > 10% din celule se colorează (slab sau puternic) pentru ER sau PR [7, 11, 16]. Deși mai puțin evident, există un răspuns la HT și atunci când numai 1-10% din celule sunt slab pozitive pentru ER (recomandări ESMO). Astfel, tratamentul hormonal reprezintă opțiunea terapeutică preferabilă, cu excepția situațiilor în care evoluția agresivă a bolii impune obținerea rapidă a unui răspuns terapeutic sau există dubii privind eficacitatea tratamentului hormonal.

Alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile 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, este asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%) și deceselor (6,3%) pentru femeile în perioada reproductivă (< 50 ani) [9, 17, 21]. Cea mai eficientă și sigură metodă de inhibiție ovariană este ovariectomia.

Conform datelor lui Palade R. (2007), în tactica tratamentului hormonal al glandei mamare au fost introduse unele noțiuni de inhibiție ovariană, care impun o clarificare a termenilor, și anume:

1. Ablația ovariană (AO) – reprezintă ovariectomia (operația Beatson). Ovariectomia celioscopică reprezintă manevra chirurgicală curentă, care reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre bolnave, concentrația restantă fiind cea cunoscută în perioada de menopauză. AO poate fi efectuată atât cu scop curativ, cât și profilactic. Metoda este recomandată numai în cazul femeilor în perioada reproductivă. Conform unui studiu efectuat de Haldar K. et al. (2011), răspunsul organismului la tratament depinde de statutul receptorilor hormoni (ER, PR), cu rate de răspuns de 60-75% înregistrate în tumorile ER+, cu durata medie a răspunsului de 6 luni.

Există 2 metode chirurgicale de AO: laparotomică și celioscopică (laparoscopică).

Ovariectomia celioscopică s-a dovedit a fi o metodă de tratament mult mai sigură, puțin traumatizantă cu efect imunosupresiv mult mai redus, convalescență scurtă, cu reabilitare postoperatorie rapidă (1-2 zile față de 8-10 zile în laparotomie) și redusă ca preț, comparativ cu metoda clasică de AO sau utilizarea preparatelor antiestrogenice. Costul redus al intervenției chirurgicale de acest fel, respectarea riguroasă a măsurilor aseptice și ablative reprezintă un argument important în alegerea metodei de tratament. Toate aceste argumente sunt în favoarea ovariectomiei celioscopice, fiind o tehnică chirurgicală de elecție, în comparație cu ovariectomia laparotomică. Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a cavității peritoneale și pelviene. Leziunile ovariene sau anexiale asociate pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie.

Chirurgul român Palade R. raportează despre eficiența tratamentului de supresie ovariană, în special, la pacientele cu carcinom mamar și metastaze, aflându-se în premenopauză sau în primii doi ani după instalarea menopauzei, rata de răspuns a acestora la tratamentul medicamentos administrat variind între 14-70% după datele diferitor autori [29, 31, 34]. Diferența vădită de procentaj este în relație directă cu prezența și concentrația receptorilor hormoni în tumora malignă. Astfel, autorul susține că pacientele care posedă ER+ și PR+ la nivelul tumorii au un răspuns de circa 60%, în timp ce bolnavele cu un singur fel de receptori beneficiază doar în 30% de supresia gonadelor. Mai puțin de 10% dintre pacientele cu statut ER, PR- răspund la tratament [29]. Aproximativ 70% din cancerule de sân exprimă ER. Aceste tumori tind să crească mai lent și apar diferențiate mai intens decât tumorile

ER-. În plus, terapia antiestrogenică este eficientă nu doar în prevenirea recidivei, dar și în tratamentul adjuvant și în prelungirea supraviețuirii odată ce metastazele s-au dezvoltat. Cu toate acestea, relația dintre expresia ER și inițierea de cancer nu este clară, deoarece celulele ER+ sunt nonproliferative în epiteliul mamar normal, care este adiacent celulelor proliferante, sugerând un efect paracrin. Tumorile ER+/PR- apar mai frecvent la femeile de peste 50 de ani. Acestea se prezintă ca tumori mai mari, cu implicarea mai frecventă a ganglionilor limfatici decât tumorile ER+/PR+. Mai mult decât atât, tumorile ER+/PR+ sunt mult mai susceptibile la terapia cu antiestrogeni decât tumorile ER+/PR- [30, 36, 37]. Datele preclinice și clinice recente sugerează că aceste tumori pot avea o biologie diferită, în care receptorul tirozin-kinazik este mai activ și poate regla direct receptorii de progesteron [31].

O problemă particulară constă în efectuarea ovariectomiei preventive la pacientele cu risc înalt de a dezvolta un cancer mamar/ovarian, care au o istorie familială semnificativă și prezintă modificări (mutații, deleții) la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2. Ovariectomia a fost efectuată pentru prima dată ca o procedură terapeutică pentru carcinomul mamar avansat în urmă cu peste 110 ani, iar ca tratament adjuvant hormonal al carcinomului mamar primar – în urmă cu peste 50 de ani. Incertitudinea rămâne cu privire la utilizarea adecvată a ovariectomiei în tratamentul adjuvant și, deci, nu este surprinzător faptul că ovariectomia profilactică la femeile cu risc crescut rămâne controversată. Identificarea femeilor cu mutații BRCA1 sau BRCA2 a oferit cercetătorilor o oportunitate de a studia această procedură profilactică. Primele rezultate arată că ovariectomia profilactică bilaterală reduce riscul de cancer mamar și cancer ovarian [1, 28]. Cele două gene cu o sensibilitate mai importantă în cancerul mamar, BRCA1 și BRCA2, au fost identificate prin diverse analize la mijlocul anilor 1990 [22]. Circa 20% dintre familiile cu risc de cancer mamar prezintă mutații ale genelor BRCA1 și BRCA2 [23].

Managementul clinic al mutațiilor genelor BRCA1 sau BRCA2 este orientată, în primul rând, spre prevenirea, atât a cancerului de sân, cât și a celui ovarian [36, 39]. Se estimează că de la 5% până la 10% din toate cazurile de cancer mamar și ovarian apar datorită mutației genelor BRCA1 și BRCA2 [35]. Femeile cu mutație BRCA1 au o incidență înaltă de a dezvolta cancer mamar pe parcursul vieții, de la 50% până la 85% și de la 40% la 60% – de a dezvolta cancer ovarian [22, 28]. Un alt studiu a demonstrat faptul că ovariectomia profilactică scade riscul de apariție a unui carcinom mamar/ovar de la 80% la 90%, dacă intervenția este efectuată până la 40 de ani [2, 8, 20, 35, 37]. Între 40 și 50 de ani reducerea riscului este mai mică, iar după 50 de ani nu se mai înregistrează o scădere semnificativă a incidenței cancerului [7, 15, 33, 38].

Ovariectomia reduce riscul de cancer ovarian cu 95% și riscul de cancer mamar cu 50% [12, 24, 27]. În stabilirea indicației pentru ovariectomia profilactică, pe lângă antecedentele familiale și testele genetice, trebuie luate în considerație și calitatea vieții după inducerea unei menopauze premature, dar mai ales dorința pacientei, exprimată liber și după o informare corectă, completă și competentă.

Rolul asocierii AO la pacientele care beneficiază de

chimioterapie (CHT) adjuvantă rămâne controversat (majoritatea studiilor nu demonstrează beneficii), mai ales la pacientele cu vârste trecute de 40 ani cu amenoree permanentă după CHT (50%) [25, 26]. Pe baza dovezilor actuale, atât în tratamentul CGM localizat, cât și al celui avansat sau metastatic, utilizarea concomitentă a HT și CHT citotoxice nu este recomandată [24]. Astfel, după cum s-a menționat mai sus, AO este cea mai veche formă de tratament sistemic la femeile în premenopauză, 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: osteoporoză, creșterea riscului de boală coronariană, pierderea fertilității, scăderea libidoului. Cu toate acestea, AO de sinestătătoare aduce un beneficiu cert, contribuind la reducerea ratei anuale a recidivelor și metastazelor cu 25% și a mortalității cu 24% [12, 26, 31].

2. Supresia ovariană, care presupune utilizarea preparatelor antiestrogenice (Tamoxifen). Preparatul antiestrogenic de bază în CGM Tamoxifenul (TMX), care este numit și "standardul de aur" [28] în tratamentul CGM. TMX este un modulator selectiv al receptorului estrogenic la nivelul receptorilor hormonal estrogenici [2]. Acesta acționează prin blocarea receptorilor estrogenici, astfel împiedică acțiunea stimulatorie a estrogenului asupra celulelor canceroase.

Conform *Recomandărilor ESMO 2005*, pacientele RE+ și/sau PR+ trebuie să primească TMX 20 mg/zi pentru o perioadă de 5 ani, dar nu se exclude și administrarea acestuia pe o perioadă mai scurtă de timp. Prelungirea perioadei de administrare a TMX mai mult de 5 ani nu a demonstrat beneficii și nu se recomandă. Rezultatele studiului NASBP B-14 sugerează chiar un eventual efect detrimental în această situație [17, 18]. Datele unui studiu de la Universitatea din Oxford relatează faptul că TMX scade riscul de recidivă a CGM cu 42%, iar mortalitatea - cu 22-25% la pacientele cu tumori ER+, atât în pre-, cât și în postmenopauză [13]. Riscul de dezvoltare a unui CGM în glanda mamară contralaterală se reduce cu circa 13%, 26% și 50%, în dependență de durata tratamentului administrat - 1, 2 sau 5 ani.

Studiul EBCTCG (2005) susține că TMX determină o reducere absolută a recidivei cu  $11,8 \pm 1,3\%$  și a mortalității cu  $9,2 \pm 1,2\%$  la femeile cu ER+ ( $12,6 \pm 2,0\%$  în cazurile N+ și  $5,3 \pm 0,9\%$  în cele N<sub>0</sub>), indiferent de vârstă, CHT adjuvantă sau doza de TMX [30]. Alte efecte benefice legate de TMX sunt următoarele:

- ◆ scăderea concentrației sanguine a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), scăderea ratei deceselor prin boli coronariene cu 15% [13, 27];
- ◆ protecție împotriva osteoporozei induse de menopauză [14].

Tamoxifenul poate fi asociat cu efecte secundare severe:

- tromboembolism;
- osteoporoză la pacientele în premenopauză (posibil);
- cancer esofagian;
- proliferarea endometriului (circa 30% dintre pacientele

cu tratament de lungă durată).

- cancerul endometrial survine de două ori mai frecvent la pacientele sub TMX (risc cumulativ 13,0/1000 paciente cu tamoxifen vs. 5,4/1000 paciente cu placebo) [13, 31]. În acest context, un studiu relatat la ASCO 2003 descrie un număr de 77 paciente cu CGM, care au dezvoltat ulterior cancer de corp uterin după administrarea de TMX.
- dezvoltarea chisturilor ovariene benigne (circa 10%) [38];
- simptome ginecologice: iritație și/sau secreție vaginală [39].

AO în asociere cu TMX este mult mai eficientă decât monoterapia [European Society for Medical Oncology, 2011]. Tratamentul CGM în premenopauză numai cu TMX (20 mg pe zi, timp de 5 ani) sau în combinație cu ovariectomia laparoscopică fac parte din schemele de tratament al CGM [27]. Conform unui alt studiu, sunt confirmate datele că ovariectomia laparoscopică în asociere cu Tamoxifenul sunt mult mai eficiente decât Tamoxifenul de sinestătător [New Zealand Guidelines Group, 2009] [25, 26].

Actualmente, tratamentul combinat care include inhibiția ovariană (chirurgicală sau chimică) + TMX este considerat standard pentru HT femeilor în premenopauză [1, 22, 23]. AO + TMX determină o reducere a ratelor de recidivă cu  $25 \pm 7\%$  și o reducere a mortalității cu  $24 \pm 7\%$ , comparativ cu femeile care nu au primit tratament, ameliorând supraviețuirea fără boală ( $45,0\%$  vs.  $39,0\%$ ) și supraviețuirea generală ( $52,4\%$  vs.  $46,1\%$ ) [27, 34, 35]. Mai multe trialuri clinice comparative au evaluat AO + TMX vs. CT. În pofida faptului că datele nu sunt uniforme, majoritatea studiilor demonstrează faptul că OA + TMX este superioară CHT [19, 23-25].

Asocierea AO și TMX determină rezultate superioare analogilor de LH-RH (hormon luteinizant) singuri în CGM metastatic [24]. Un studiu prezentat recent [39] demonstrează că beneficiul maxim al tratamentului adjuvant al OA + TAM s-a manifestat preponderent în cazul pacientelor cu amplificarea HER față de HER-.

3. Analogii LH-RH inhibă secreția LH cât și a FSH la nivel hipofizar, ceea ce determină reducerea stimulului hormonal necesar sintezei HE (hormonilor estrogeni) la nivel ovarian. Consecința este scăderea nivelului circulant al HE, efectul LH-RH agonisti, putând fi echivalat cu o ovariectomie chimică. Acestea se administrează exclusiv femeilor în premenopauză. Analogii hormonului eliberator de gonadotropină (analogi GnRH) produc, de obicei, o supresie ovariană reversibilă; se administrează  $\geq 2$  ani, dar durata optimă nu este precizată [25].

Utilizarea LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) - a Zoladexului capabil să producă o blocare reversibilă a funcției ovariene (castrare temporară) sau mai corect o supresie gonadică. Zoladexul este capabil să producă un nivel circulant scăzut al estrogenilor, la concentrația întâlnită în postmenopauză, prin acțiunea asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Această metodă este pe larg utilizată în SUA datorită morbidității scăzute și potențialului de reluare a menstruației la întreruperea tratamentului. Durata optimă a supresiei ovariene rămâne încă o problemă de dezbateri,

fiind administrat în medie pentru o perioadă de 2-3 ani. În general, se consideră că ovariectomia, agoniștii LH-RH și TAM oferă rate de răspuns și beneficii similare [29, 30, 32].

4. Iradierea ovariană reprezintă o metodă de inhibiție ovariană ireversibilă. Ovariectomia bilaterală și iradierea ova-  
relor (radiomenoliza) conduc la supresia definitivă a funcției ovariene. Iradierea ovariană utilizează doze de 4-5 Gy într-o singură ședință sau fracționate până la 60-70 Gy. Eficacitatea metodei depinde de doza de iradiere și de vârsta pacientelor. Rata reluării ciclurilor ovariene variază între 13-35%. Declinul concentrației estrogenilor circulanți se produce lent, în decurs de 8-10 săptămâni. Trebuie avute în vedere și posibilele urmări pe termen lung ale iradierii pelvine, mai mult ca atât, ablația radioterapeutică provoacă și sechele nedorite, reacții adverse și complicații din partea altor organe ale bazinului și cavității abdominale, persistența unui disconfort anatomofiziologic, dureri de lungă durată.

La pacientele cu CGM nou diagnosticate, care sunt, atât HER2/neu+, cât și ER +, se va explora mai întâi tratamentul hormonal, deoarece nu există studii de faza III, care să confirme beneficiile terapeutice ale asocierii dintre terapia hormonală și trastuzumab [34]. Un studiu descrie faptul că AO+TMX s-a dovedit eficientă chiar și pentru tumorile cu HER2 amplificat, obținându-se rezultate superioare, comparativ cu pacientele care nu au urmat niciun tratament adjuvant [8]. Amplificarea HER2/neu prezice o rată de răspuns mică la HT, îndeosebi la TMX [2].

Astfel, în concluzie se poate spune că ovariectomia celioscopică are un caracter miniinvasiv cu efect aseptice, ablastic și financiar-economic față de cea laparotomică. Întreruperea completă și instantanee a producerii de estrogeni prin ovariectomie dispune de un efect profilactic în aspectul metastazării în cancerul glandei mamare tratat radical.

### References

1. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):vi12-24.
2. 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;111(1):231-41.
3. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(Suppl 1):1-22.
4. Barron TI, Connolly R, Bennett K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer.* 2007;109:832-1000.
5. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(11):776-82.
6. 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. *Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:67.
7. 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.
8. Davidson E, O'Neil A, Vukov A. 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.
9. Eisen A, Messersmith H, Franek J, et al. 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.
10. Goldhirsh A, Coleoni M, Gelber R. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(Suppl 4):61-68.
11. 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.
12. Hortobagyi GN. Endocrine treatment of breast cancer. In: Becker KL. Principles and practice of Endocrinology and metabolism (ed 2). Philadelphia: Lippincott Company, 1995;1868-1875.
13. 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.
14. 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.
15. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609-1615.
16. Klijn JGM, Blamey RW, 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.
17. Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol.* 2003;12(5):992-7.
18. Kuo EY, Finkelstein SE, Rebecca Aft. Principles and practice of surgery in cancer therapy. In: Govondan R. (ed): The Washington Manual of Oncology. Second edition. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008;1.
19. Li CI, Malone KE, Weiss NS, et al. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1008-91.
20. Love RR, Mohsin SK, Havighurst T, et al. Over expression of HER2 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.
21. Love RR, Cameron L, Connell BL, et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1842-7.
22. Miller WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:1102.
23. Miron L. Principles of oncologic surgery. In: Miron L (ed). General oncology. Bacău: Publishing "Egal"; 2000;226-236.
24. Nabholz A, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3758-3767.
25. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
26. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
27. New Zealand Guidelines Group. Management of early breast cancer. 2009.
28. Niederhuber JE. Surgical interventions in cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (eds). Abeloff's Clinical Oncology Fourth Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008;407-416.
29. Palade R. Laparoscopic oophorectomy in breast cancer. *Surgery.* 2007;102(5):585-588.
30. Pritchard K. Controversies in adjuvant systemic therapy: predictive markers in the selection of optimal systemic therapy. ASCO Educational book. 2002;161-173.
31. Pritchard K. Adjuvant therapy for premenopausal women with breast cancer: Is it time for another paradigm shift? *J Clin Oncol.* 2002;24:4611-4614.
32. Rancea CA. Principles of oncologic surgery. In: Nagy N (ed) Principles

- of general cancerology. Course for students. Cluj-Napoca: Medical University Iuliu Hațieganu Ed., 2007;98-105.
33. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients (pts) with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node positive (N+) tumor: Results of the FASG 06 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:72a.
  34. Sabel SM, Diehl KM, Chang AE. Principles of surgical therapy in oncology. In: Chang AE et al. (eds). *Oncology-an evidence-based approach.* New York: Springer, 2006;58.
  35. Shushan A, Peretz T, Uziely B, et al. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 pt 1):141-4.
  36. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-101.
  37. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:456-92.
  38. Tange UB, Mourisden HT. Endocrine therapy in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;1:275-286.
  39. Thankamma A, Barrett A, Hatcher H, et al. Oxford desk reference oncology. *Oxford University Press.* 2011;38-40.

## Abdominal aortic aneurysm, treatment, options and results

R. Cemirtan, E. Bernaz, \*R. Tabac

Department of Vascular and Endovascular Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: radu\_tabak@yahoo.com. Manuscript received April 14, 2014, accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) represents 12 causes of mortality in elderly subjects in the USA. Small aneurysms are symptomless, clinical signs can manifest in a large diameter. The natural evolution of the AAA lead to the rupture, the death rate in an acute rupture varies between 62-94%. Nonetheless, the surgical risk of the procedure can be assumed in the exceeding 5.0-5.5 diameter AAA. Generally, 2 options of surgery can be regarded. Open and Endovascular Aneurysm Repair. This study is focused on the meta-analysis of the methods from different published studies, contrasting the aneurysm repair results in mid and long terms.

**Conclusions:** The screening of the risk group reduces the mortality by AAA. The ultrasound monitoring is recommended for a diameter between 3.0 and 5.0 cm and an interventional treatment is indicated for the aneurysms larger than 5.0 cm in men and 4.5 cm in women. The perioperative mortality can be reduced by the introduction of the drug therapy in scheduled surgery of AAA and by controlled hypotension with limited volume perfusion in ruptured AAA. The death rate in scheduled endovascular treatment is under 2%, whereas in open version can arise up to 6-7%. The long follow-up shows similar results for both methods. According to the current studies, the application of endovascular technology has no benefit in long-term follow-up.

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, endoleak.

## Anevrismul aortic abdominal, tratament, opțiuni și rezultate

### Introducere

Termenul „anevrism” provine de la grecescul *aneurysma*, ceea ce semnifică „dilatare”. Prima descriere îi aparține lui Vesalius – sec XVI, actualmente având semnificația de dilatare aortică de peste 3 cm în plan antero-posterior sau transversal (după diametrul extern), ceea ce depășește 2 deviații standard, la pacientul adult, indiferent de sex [1]. Sunt cunoscute multiple intenții de tratament cu caracter istoric, precum ligatura aortei, endoanevrismorafia sau „ambalarea” sacului aneurismatic în celofan – metodă utilizată de Nissen în 1949 pentru tratarea aneurismului abdominal aortic (AAA) al lui Albert Einstein. Prima experiență reușită datează cu 1951, prin utilizarea homogrefei de către Dubost [2], însă succese remarcabile se obțin abia începând cu 1957, odată cu folosirea protezelor sintetice din Dacron de către DeBakey [3].

Frecvența AAA constituie 1-2% în populația generală, 4-6% la bărbații de peste 65 ani și 1% pentru femeile din aceeași categorie de vârstă, iar în grupul de risc variază între 1,7-8,9% [1, 4]. Răspândirea AAA este în strânsă corelație cu factorul demografic, vârsta, anamneza familială, sexul

masculin și fumatul. Conform studiilor existente, prezența fragmentului rs7025486[A] în gena DAB21P, este asociată cu probabilitatea de 20% pentru dezvoltarea unui AAA [5, 6]. Majorarea indicilor în ultimele 2 decade, se datorează îmbătrânirii populației, creșterii numărului de fumători, dezvoltării mijloacelor diagnostice și introducerii programelor naționale de screening. Evoluția naturală a aneurismelor prezintă o rată a creșterii de 0,2-0,3 cm anual, pentru diametrul cuprins între 3 și 5,5 cm. Ulterior, se instaurează etapa de creștere rapidă (> 0,6 cm/anual) [7, 8]. Diagnosticul de AAA obligă monitorizarea pacienților în funcție de diametrul aneurismului. Intervale optime de reexaminare au fost definite în cadrul studiului *UK Small Aneurysm Trial*: 3,0-3,9 cm – o dată în 24 luni; 4,0-4,5 cm – o dată în 12 luni; 4,5-5,0 cm – o dată în 6 luni și > 5 cm – o dată în 3 luni [9]. Renunțarea la fumat poate reduce viteza de creștere a sacului [10], administrarea de statine nefiind corelată cu reducerea acesteia [11]. Creșterea AAA pe parcursul unui an cu > 0,7-0,8 cm constituie o indicație pentru tratament intervențional indiferent de diametru [12]. Identificarea unui aneurism de 9,0 cm este