

ARTICOL DE CERCETARE

Rolul subtipurilor luminale A și B în evoluția cancerului glandei mamare: studiu prospectiv, de cohortă

Lilia Bacalim^{1*}

¹Catedra de oncologie și radioterapie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.06.2018

Data acceptării spre publicare: 10.12.2018

Autor corespondent:

Lilia Bacalim, doctorand, asist. univ.

Catedra de oncologie și radioterapie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Role of luminal subtypes A and B in mammary gland cancer progression: prospective, cohort study

Lilia Bacalim^{1*}

¹Chair of oncology and radiotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.06.2018

Accepted for publication on: 10.12.2018

Corresponding author:

Lilia Bacalim, PhD fellow, assoc. prof.

Chair of oncology and radiotherapy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt blvd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Actualele cercetări au drept scop elucidarea aprofundată a unor proprietăți de evoluție, tratament și prognostic al cancerului glandei mamare în funcție de subtipurile LUM A și LUM B.

Ipoteza de cercetare

Studierea particularităților rolului subtipurilor LUM A și B în evoluția și prognosticul pacientelor cu cancer al glandei mamare, care ar putea fi luate în considerație în alegerea unei tactici corecte de tratament.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost identificate diferențe semnificative referitoare la manifestările evolutive ale tumorilor glandei mamare în funcție de subtipurile luminale. Rezultatele obținute pot avea o valoare aplicativă în selectarea corectă a tacticii de tratament și de evaluare a prognosticului maladiei.

What is not known yet, about the topic

Current researches have some aims as: to elucidate the evolution, treatment and prognosis properties of mammary gland cancer according to subtypes LUM A and LUM B.

Research hypothesis

Studying the particularities of the role of LUM A and B subtypes in the progression and prognosis of breast cancer patients which could be considered in choosing a correct treatment approach.

Article's added novelty on this scientific topic

Significant differences have been identified regarding the evolutionary manifestations of mammary gland tumors according to luminal subtypes. The obtained results can have an applicative value in selecting correctly treatment approach and assessing the prognosis of the disease.

Rezumat

Introducere. Incidența înaltă a tumorilor luminale atât în perioada reproductivă cât și în menopauză necesită o informație mai amplă privind evoluția maladiei, a metodelor de tratament mai eficiente, precum și a indicatorilor de prognostic. Din aceste considerente, a fost realizat un studiu de analiză mai detaliată a rolului tumorilor LUM A și LUM B în evoluția cancerului glandei mamare (CGM).

Material și metode. În studiu au fost înrolate 139 de paciente cu CGM care s-au tratat în Laboratorul de mamologie,

Abstract

Introduction. The incidence of luminal tumors in both reproductive and menopausal periods requires more extensive information on disease progression, more efficient treatment methods, and prognostic indicators. For these reasons, a more detailed analysis of the role of LUM A and LUM B tumors in the development of mammary gland cancer (MGC) has been performed.

Material and methods. In the study were enrolled 139 patients with MGC who were treated in the Mammology La-

Secțiunile de chimioterapie și radioterapie ale Institutului Oncologic din Republica Moldova. Participantele înrolate au fost divizate în loturi, în funcție de subtipul luminal, determinat preoperator prin trepanobiopsia tumorii. Astfel, 68 (48,9%) de paciente au fost LUM A iar 71 (51,0%) – LUM B. Parametri înregistrați: stadiul la momentul diagnosticului, forma histologică, gradul de diferențiere, afectarea limfo-ganglionară regională, riscul de progresare regională și sistemică, precum și rata de supraviețuire și mortalitatea. Autoevaluarea proprietăților de evoluție și a riscului de recidivare a fost determinat în baza examinării clinice, aprecierii postoperatorii a nivelului de estrogen (estradiol) și progesteron în sângele periferic, a markerilor tumorali CA 125, precum și în baza examinării instrumentale (mamografia contralaterală, USG organelor interne, radiografia organelor cutiei toracice, TC, RMN, scintigrafia scheletului în regim „corp integru” ș.a.). Datele obținute sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie și deviere standard. Teste statistice aplicate: t-Student, U Mann-Whitney, ANOVA.

Rezultate. Tumorile LUM A au prezentat rezultate mult mai favorabile referitoare la evoluția, rezultatele tratamentului complex, precum și la prognosticul bolii, comparativ cu cele LUM B. Cu toate acestea, peste o perioadă de aproximativ 2 ani (20 ± 3 luni), progresarea maladiei s-a constatat în cazul LUM A în 26,4% vs. 36,6% – în cazul LUM B ($p < 0,05$). Rata de supraviețuire generală < 2 ani a pacientelor cu subtipul LUM A a constituit 54 (79,4%) de cazuri vs. LUM B – 49 (72,0%) de cazuri ($p < 0,05$). Supraviețuirea > 2 ani în LUM A a constituit 76,4% vs. 66,1%, LUM B ($p < 0,05$).

Concluzii. Subtipurile luminale determină semnificativ evoluția și prognosticul CGM. Adaptarea tratamentului anti-tumoral complex, în funcție de subtipul luminal al tumorii, ar putea spori rata de supraviețuire a pacientelor.

Cuvinte cheie: cancer al glandei mamare, receptor de estrogen, receptor de progesteron.

Introducere

Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă o boală heterogenă, în evoluția sa incluzând o serie de caracteristici biologice și clinice distincte. Potrivit unui raport al OMS din 2013, CGM este considerat a fi cel mai frecvent cancer la femei la nivel global, cu o pondere de 16,0% (1,67 milioane de cazuri noi diagnosticate și 522.000 de decese asociate numai în 2012) [1].

Conform datelor Cancer Registrului Național, în Republica Moldova ponderea CGM prezintă aproximativ 10,7% din toate cazurile de cancer la populația feminină, anual înregistrându-se o creștere continuă a incidenței cu câte 837-1013 cazuri noi, morbiditatea în anul 2017 constituind 1118 paciente [2, 3].

CGM este o maladie evolutivă. Astfel, celulele canceroase trebuie să depășească o serie de bariere înainte de a avea posibilitatea de multiplicare și răspândire în organism [4]. Este puțin probabil ca o mutație genetică unică să permită unei celule să depășească toate aceste bariere. Respectiv, este necesară o succesiune de mutații care să permită evoluția celulelor până la momentul apariției tumorii propriu-zise [5, 6].

laboratory, Chemotherapy and Radiotherapy Departments of the Oncological Institute of the Republic of Moldova. Enrolled participants were divided into lots according to the luminal subtype, determined preoperatively by trepanobiopsia of the tumor. Thus, 68 (48.9%) of patients were LUMA and 71 (51.0%) – LUM B. Registered parameters: stage at diagnosis, histological form, degree of differentiation, regional lymphangiologic involvement, regional and systemic risk of progression, survival rate and mortality. Self-evaluation of evolutionary properties and risk of recurrence was determined based on clinical examination, postoperative assessment of estrogen (estradiol) and progesterone levels in peripheral blood, CA 125 tumor markers, and instrumental examination (contralateral mammography, USG organs internal chest X-ray, TC, MRI, scintigraphy of the skeleton in „integral body” etc.). The data obtained are presented as absolute and relative values, average and standard deviation. Applied statistical tests: t-Student, U Mann-Whitney, ANOVA.

Results. LUM A tumors showed much more favorable results on the evolution, complex treatment outcomes and disease prognosis compared with LUM B. However, over a period of approximately 2 years (20 ± 3 months), the progression of the disease found in LUMA in 26.4% vs. 36.6% – for LUM B ($p < 0.05$). The overall survival rate < 2 years of patients with the LUM A subtype was 54 (79.4%) of cases vs. LUM B – 49 (72.0%) of cases ($p < 0.05$). Survival > 2 years in LUM A was 76.4% vs. 66.1%, LUM B ($p = 0.05$).

Conclusions. Luminal subtypes determine significantly the evolution and prognosis of MGC. Adaptation of complex antitumour treatment, depending on the luminal subtype of the tumor, could increase the survival rate of patients.

Key words: mammary gland cancer, estrogen receptor, progesterone receptor.

Introduction

Cancer of the mammary gland (MGC) is a heterogeneous disease and its evolution includes a number of distinct biological and clinical features. According to a WHO report in 2013, MGC is considered to be the most common cancer in women worldwide, with a weight of 16.0% (1.67 million new cases diagnosed and 522.000 associated deaths only in 2012) [1].

According to the National Cancer Registry data, the MGC weight in the Republic of Moldova accounts for about 10.7% of all cancers in the female population, with a continuous incidence increase of 837-1013 cases each year, the morbidity in 2017 constituting 1118 patients [2, 3].

MGC is an evolutionary disease. Thus, cancer cells have to overcome a series of barriers before they can multiply and spread in the body [4]. It is unlikely that a single genetic mutation will allow a cell to overcome all these barriers. Respectively, a succession of mutations is needed to allow for the evolution of cells until the tumor actually appears [5, 6]. About two decades ago, French researchers Perou C. and Sorlie T. (2000) proposed the principles of molecular classification of MGC [7]. Simultaneous determination of the human genome

Cu circa 2 decenii în urmă, savanți francezi Perou C. și Sorlie T. (2000) au propus principiile de clasificare moleculară a CGM [7]. Determinarea simultană a genomului uman în ceea ce privește multitudinea relativă a speciilor de ARN (adică, profilul transcripțional), combinată cu abordări bioinformatică noi, a condus la dezvoltarea unei noi clasificări moleculare, bazată pe intervale de expresie continuă a mii de gene, divizate, ulterior, în cinci subtipuri intrinseci, având drept referință un clasificator de expresie a 50 de gene (PAM50), ce include: tipul bazal, tipul triplu negativ, două subtipuri luminale (LUM A și LUM B) și tipul normal-like [7]. Aceste subtipuri moleculare distincte sunt diferite prin prisma evoluției bolii, gradului de metastazare, prognosticului clinic și răspunsului la tratament. În consecință, ele joacă un rol important în selectarea pacienților, planificarea tratamentului și managementul clinic al afecțiunii [8]. Mai târziu, în anul 2015, în baza clasificării *St. Gallen International Expert Consensus*, au fost definite drept tumori LUM A cele cu ER+, PR $\geq 20\%$, HER-2/neu- și Ki67 $< 14\%$, iar tumorile LUM B au fost divizate în două subgrupe: *HER-2/neu-* – cele cu ER+, HER-2/neu-, Ki67 $\geq 20\%$ și PR- sau $< 20\%$; *HER-2/neu+* – cele cu ER+, HER-2/neu+, orice Ki67 și orice PR [9-11]. Denumirea „luminal” derivă din similaritatea în expresie a acestor tumori cu cea a epiteliului luminal mamar. Ele sunt cele mai comune subtipuri, reprezentând majoritatea tumorilor mamare. Astfel, tumorile LUM A și LUM B reprezintă aproximativ 70% din cazurile de CGM la femeile în perioada reproductivă și aproximativ 80% în rândul femeilor aflate în postmenopauză [12]. Din punct de vedere al evoluției maladiei, comparativ cu tumorile LUM A, cele LUM B au tendința unui prognostic mai nefavorabil [13]. Semnificația biologică și clinică moleculară a PR în subtipurile moleculare și în CGM HER-2/neu- rămâne controversată. Cercetările lui Prat A. și colab. (2015) au demonstrat că pacientele LUM A au o rată de supraviețuire mai înaltă față de LUM B cu peste 20% [11]. Din contră, în cadrul celei de-a 14-a ediție a Conferinței privind CGM de la St Gallen, au fost comunicate rezultate similare ale supraviețuirii în cazul ER+ și RP+ [14]. Cele menționate denotă că nu sunt date certe referitoare la rolul subtipurilor luminale A și B în evoluția CGM – fapt, de care s-a ținut cont în actuala cercetare. Respectiv, scopul studiului a fost de a elucida aspectele evolutive, de tratament și prognostic în funcție de subtipurile luminale A și B la pacientelor cu CGM.

Material și metode

Design-ul și parametrii generali ai studiului

Tipul studiului realizat este de tip clinic, descriptiv, prospectiv, axat pe evoluția, tratamentul și prognosticul pacientelor cu CGM în funcție de subtipurile lui luminale. Au fost studiate cartelele de ambulator și fișele de observație clinică a 139 de paciente tratate de CGM în perioada 2014-2018. Studiul a fost efectuat în conformitate cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki și, în fiecare caz, a fost obținut consimțământul informat. Protocolul studiului a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 23 din 05.05.2014, președinte CEC – Mi-

in terms of the relative multitude of RNA species (i.e., the transcriptional profile) combined with novel bioinformatic approaches has led to the development of a new molecular classification based on continuous expression intervals of thousands of divided genes, (PAM50), which includes: basal type, triple negative type, two luminal subtypes (LUM A and LUM B) and the normal-like type [7]. These distinct molecular subtypes are different in terms of disease progression, metastasis degree, clinical prognosis, and response to treatment. Consequently, they play an important role in patient selection, treatment planning and clinical management of the disease [8]. Later, in 2015, based on the classification of *St. Gallen International Expert Consensus* were defined as LUMA tumors with ER+, PR $\geq 20\%$, HER-2 / neu- and Ki67 $< 14\%$, and LUM B tumors were divided into two subgroups: HER-2 / neu- – those with ER+, HER-2 / neu-, Ki67 $\geq 20\%$ and PR- or $< 20\%$; HER-2 / neu+ – those with ER+, HER-2 / neu+, any Ki67 and any PR [9-11]. The name „luminal” derives from the similarity in expression of these tumors with that of the breast luminal epithelium. They are the most common subtypes, representing the majority of mammary tumors. Thus, LUM A and LUM B tumors represent about 70% of cases of MGC in women in the reproductive period and about 80% in postmenopausal women [12]. From the point of view of the evolution of the disease, compared to LUM A tumors, LUM B tends to have a worse prognosis [13]. The molecular biological and molecular significance of PR in molecular subtypes and in HER-2 / neu MGC remains controversial. Researches by Prat A. *et al.* (2015) have shown that LUM A patients have a higher survival rate than LUM B over 20% [11]. On the contrary, similar results of survival in ER+ and RP+ [14] were reported in the 14th edition of the GGM Conference at St. Gallen. The foregoing suggests that there are no clear data on the role of A and B subtypes in MGC evolution – a fact that has been taken into account in current research. Respectively, the aim of the study was to elucidate evolutionary, treatment and prognostic aspects of A and B subtypes in MGC patients.

Material and methods

Design and general parameters of the study

The type of study was clinical, descriptive, prospective, focused on the evolution, treatment and prognosis of MGC patients according to their luminal subtypes. Ambulatory cards and clinical observation sheets of 139 patients treated by MGC during the 2014-2018 period were studied. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration and, in each case, informed consent was obtained. The study protocol was endorsed by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova (minutes no. 23 from 05.05.2014, chairperson of EC – Professor Mihail Gavriluc, PhD). As inclusion criteria for enrolment served:

- MGC patients in stages I-IIIb;
- patients who are in the reproductive or perimenopausal period;
- with ER+ and / or PR+;

hail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Drept criterii de includere al participantelor în cercetare, au servit:

- paciente cu CGM în stadiile I-IIIb;
- paciente ce se află în perioada reproductivă sau perimenopauză;
- cu ER+ și/sau PR+;
- fără contraindicații către ovariectomia chimică sau chirurgicală;
- acordul pacientei pentru înrolare.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- paciente cu CGM stadiul IV;
- perioada de menopauză (vârsta peste 60 de ani);
- cu ER- și PR-;
- pacientele cu contraindicații către metodele de tratament folosite în cercetare;
- refuzul pacientelor de a participa în studiu.

După aplicarea acestor criterii, au fost înrolate 139 de paciente, care s-au tratat în Laboratorul de mamologie, Secțiile de chimioterapie și radioterapie ale Institutului Oncologic din Republica Moldova. Pacientele au fost atribuite în loturi, în funcție de subtipul luminal. În primul lot au fost incluse paciente cu subtipul LUM A (n=68; 48,9%), iar în cel de-al doilea – pacientele cu subtipul LUM B (n=71; 51,1%).

Toate examinările, testele de laborator, investigațiile paraclinice și tratamentele au fost efectuate în Institutul Oncologic din Republica Moldova.

Determinarea profilului imunohistochimic al tumorilor maligne

Pentru aprecierea profilului imunohistochimic, preoperator, a fost colectat țesut din tumoră prin intermediul trepanobiopsiei. Toate etapele imunohistochimice au fost efectuate automat, prin utilizarea autostainer-ului *Leica bond-Max (Leica biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK)*, fiind utilizați anticorpii monoclonali *anti-Human Estrogen Receptor clona 1D5*, anticorpii monoclonali *anti-PR clona PR 1A6*, produși de firma *Dako Cytomation, Danemarca*.

Parametrii înregistrați

Au fost documentate date din anamnezic, fișele medicale ale bolnavelor internate în staționar și ale celor de ambulatoriu. Au fost studiate protocoalele intervențiilor chirurgicale, rezultatele histologice și imunohistochimice, datele mamografiilor, examenului ultrasonor, radiogramelor, scintigrafiilor osoase, TC și a altor surse portabile de informație.

Testele specifice de laborator, efectuate postoperatoriu, au dozat nivelului de estrogen (estradiol) și progesteron în sânge, markerii tumorali CA 125.

Ulterior, pentru evaluarea profilului de evoluție și a riscului de recidivare, pacientele au fost examinate în primul an la fiecare 3 luni, în cel de-al 2-lea an – la fiecare 6 luni și câte o dată pe an – în cel de-al 3-lea și al 4-lea an de la stabilirea diagnosticului.

Evaluarea statistică

Datele primare au fost codificate, numerizate și importate pentru analiză statistică în softul *Statistical Package for the*

- without contraindications to chemical or surgical ovariectomy;
- patient consent for enrollment.

Exclusion criteria from the study were:

- patients with stage IV MGC;
- menopause (over 60 years of age);
- with ER- and PR-;
- patients with contraindications to treatment methods used in research;
- patient refusal to participate in the study.

After application of these criteria, 139 patients were enrolled, who were treated in the Mammology Laboratory, Chemotherapy and Radiotherapy Departments of the Oncological Institute. Patients were assigned in batches, depending on the luminal subtype. In the first batch, patients with LUMA subtype (n=68; 48.9%) were included, and in the second – patients with LUM B subtype (n=71; 51.1%). All examinations, laboratory tests, paraclinical investigations and treatments were performed at the Oncological Institute of the Republic of Moldova.

Determination of immunohistochemical profile of malignant tumors

To assess the immunohistochemical profile, preoperatively, tumor tissue was collected via trepanobiopsia. All immunohistochemical steps were performed automatically using the *Leica bond-Max autosensor (Leica biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK)*, using the anti-human Estrogen Receptor clone 1D5 antibody, the PR1A6 monoclonal anti-PR clone antibody produced by *Dako Cytomation, Denmark*.

Registered parameters

Anamnestic data, medical records of patients hospitalized in stationary and outpatient clinics have been documented. Surgery protocols, histological and immunohistochemical results, mammography, ultrasound, radiographs, bone scintigraphy, TC and other portable information sources have been studied.

Specific laboratory tests, performed post-operatively, dosed estrogen (estradiol) and progesterone levels in blood, CA 125 tumor markers.

Subsequently, for the evaluation of the evolution profile and the risk of relapse, the patients were examined in the first year every 3 months, in the 2nd year – every 6 months and once a year – the 3rd and 4th years after the diagnosis was established.

Statistical evaluation

Primary data was encoded, numbered, and imported for statistical analysis in the Statistical Package for Social Science, version 21.0 for MS Windows (License No. 20130626-3) (SPSS Inc., Chicago, IL, 2012). Average values, deviations and standard errors were calculated, t-Student, U Mann-Whitney tests were applied, depending on the type of data distribution.

Social Science, versiunea 21.0 pentru MS Windows (Licența nr. 20130626-3) (SPSS Inc., Chicago, IL, 2012). Au fost calculate valorile medii, deviațiile și erorile standard, au fost aplicate testele t-Student, U Mann-Whitney, în funcție de tipul de distribuție al datelor. Drept prag de semnificație statistică a fost considerat un $p < 0,05$.

Rezultate

Vârsta medie a pacientelor a fost de $46,1 \pm 1,3$ (95% CI: 43,3 – 49,7) ani, cu extreme între 26 și 50 de ani. Caracteristicile subtipurilor luminale A și B la pacientele cu cancer al glandei mamare sunt prezentate în Tabelul 1.

Pacientele din ambele loturi au beneficiat de diferite combinații de tratament antitumoral. Acesta a constat din chimioterapie și/sau radioterapie preoperatorie, urmat de intervenție chirurgicală. Postoperatoriu, pacientele au urmat chimioterapie și/sau radioterapie cu hormonoterapie, la necesitate.

În 44 (31,6%) de cazuri s-a înregistrat progresarea maladiei după intervenția chirurgicală după aproximativ 2 ani (20 ± 3

Results

The mean age of patients was 46.1 ± 1.3 (95%CI: 43.3 to 49.7) years, with extremes between 26 and 50 years. The characteristics of luminal subtypes A and B in breast cancer patients are presented in Table 1.

Patients in both groups received different combinations of anti-tumor treatment. This consisted of chemotherapy and/or preoperative radiotherapy, followed by surgery. Postoperatively, the patients followed chemotherapy and/or radiotherapy with hormone therapy, if necessary.

In 44 (31.6%) cases the disease progressed after surgery after approximately 2 years (20 ± 3 months), of which 18 (26.4%) patients were from LUM A and 26 (36.6%) – from LUM B (Table 2).

Of the 44 patients progressing with the disease, 37 (84.0%) died after 6-24 months. Among cases of death, patients with LUMA were 14/37. In the 24-38 months period, death occurred in 2 other patients with the LUM A subtype vs. 4 patients LUM B.

Tabelul 1. Caracteristicile subtipurilor luminale A și B la pacientele cu cancer al glandei mamare.

Table 1. Characteristics of luminal subtype A and B in patients with breast cancer.

Parametri / Parameters	LUM A (n=68)	LUM B (n=71)	p
Grupul de vârstă / Age groups			
▪ 21-30 ani / y.o.	11,7%	23,3%	<0,05
▪ 31-40 ani / y.o.	48,5%	45,5%	<0,01
▪ 41-50 ani / y.o.	39,7%	22,0%	<0,05
Stadiul bolii / Disease stage			
▪ I	20,5%	12,6%	<0,05
▪ IIA	33,8%	22,5%	<0,05
▪ IIB	27,9%	30,9%	<0,01
▪ IIIA	10,2%	18,3%	<0,01
▪ IIIB	7,3%	15,4%	<0,01
Forma histologică / Histological form			
▪ carcinom ductal invaziv / ductal invasive carcinoma	50,0%	50,0%	<0,01
▪ carcinom lobular invaziv / lobular invasive carcinoma	42,2%	57,7%	<0,05
Gradul de diferențiere / Degree of differentiation			
▪ G1	10,2%	9,8%	<0,01
▪ G2	50,0%	40,8%	<0,01
▪ G3	38,2%	45,0%	<0,05
▪ G4	1,4%	4,2%	<0,01
▪ invazie limfo-ganglionară (la prima vizită) / lympho-ganglionar invasion (first visit)	52,9%	78,8%	<0,05

Notă: test statistic aplicat: Fisher exact.

Note: applied statistical test: Fisher's exact.

Tabelul 2. Frecvența și localizarea metastazelor la pacientele cu cancer al glandei mamare.

Table 2.

Localizarea metastazelor / metastases site	n (%)
Oase / bone	29 (65,9)
Plămâni / lungs	3 (6,8)
Ovare / ovarian	10 (22,7)
Locale / local	2 (4,5)
Total	44 (100,0)

luni), dintre care, 18 (26,4%) paciente au fost din lotul LUM A și 26 (36,6%) – din lotul LUM B (Tabelul 2).

Din cele 44 de paciente cu progresare a maladiei, 37 (84,0%) au decedat după 6-24 de luni. Dintre cazurile de deces, paciente cu LUM A au fost 14/37. În intervalul de 24-38 de luni, au mai decedat 2 paciente cu subtipul LUM A și 4 paciente LUM B.

O supraviețuire de peste 2 ani a fost constatată la 36,3% de paciente LUM A și la 63,6% de paciente LUM B.

Discuții

Din cauza heterogenității cancerului de glandă mamară, tactica de tratament este ghidată de expresia markerilor IHC (ER, PR, HER-2/neu și Ki67), cu luarea în considerație a vârstei pacientei, dimensiunilor tumorii și stadiului maladiei, implicarea ganglionilor limfatici. Aceeași parametri determină și speranța de supraviețuire [15].

Femeile tinere, de vârstă reproductivă, comparativ cu cele aflate în postmenopauză, tind să aibă o biologie mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil; ele prezintă o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate. De asemenea, adeseori maladia le este depistată în stadii mai avansate. Tumorile se caracterizează printr-o fracție în fază S înaltă, o expresie anormală a P53, sunt RH- (ER/PR-), au o supraexprimare HER2/neu și prezența invaziei limfovaskulare [15-16]. Totuși, nu se poate afirma cu certitudine faptul că vârsta tânără reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Conform Froyd H. (2011), carcinomul ductal invaziv se determină la 75,0% dintre pacientele LUM A, urmat de forma lobular-invazivă, cu o incidență de 10,0%; la restul formelor histologice (medular, tubular, papilar, mucinos) revenindu-le câte 2-3% [17]. Datele respective sunt similare cu cele prezentate în studiul nostru, unde forma de carcinom ductal invaziv a fost înregistrată la 50,0% de paciente LUM A, față de carcinomul lobular invaziv în LUM B (57,5%) [17].

Formele înalt diferențiate (G1 și G2) s-au înregistrat în 60,2% de cazuri în subtipul LUM A, date similare cu cele ale lui Froyd H. (2011) – 70%. Există dovezi care arată că pacientele cu tumori LUM B au un risc mai mare pentru metastazare în ganglionii limfatici regionali, risc corelat cu dimensiunea tumorii primare [18]. În studiul nostru, 56 (78,8%) din 71 de paciente LUM B, la adresarea primară, au prezentat semne de invazie limfo-ganglionară.

Schema tratamentului complex a fost selectată individual, pentru fiecare pacientă luându-se în considerație beneficiile potențiale, efectele secundare posibile, precum și preferințele pacientei. Discuțiile în comisii multidisciplinare, formate din chirurg mamolog, chimioterapeut, radioterapeut și anatomopatolog au drept scop constituirea unei strategii terapeutice corecte, care să integreze tratamentul local și cel sistemic al CGM și să le stabilească secvența optimă. Aproximativ 30% dintre pacientele depistate în stadiu incipient al CGM vor avea o progresare loco-regională a procesului neoplazic, în pofida tratamentului [19]. Rezultate similare am obținut și în studiul nostru, unde, în pofida tratamentului complex efectuat, în 26,1% din cazuri a fost înregistrată progresarea maladiei. Cu

A survival over 2 years was found in 36.3% of LUM A patients and 63.6% of LUM B patients.

Discussion

Because of the heterogeneity of mammary gland cancer, treatment tactics are guided by the expression of IHC markers (ER, PR, HER-2 / neu and Ki67), taking into account the age of the patient, tumor size and stage of disease, involvement of lymph nodes. The same parameters determine the hope of survival [15].

Young women of reproductive age compared to post-menopausal women tend to have a more aggressive biology and a worse prognosis; they have a greater incidence of poorly differentiated and undifferentiated forms. Also, the disease is diagnosed often in a more advanced stage. Tumors are characterized by a high S phase fraction, an abnormal expression of P53, are RH- (ER / PR-), HER2 / neu overexpression, and the presence of lymphovascular invasion [15-16]. However, it can not be said with certainty that young age is a poor prognostic factor.

According to Froyd H., invasive ductal carcinoma is determined in 75.0% of LUM A patients, followed by lobular-invasive form, with an incidence of 10.0%, in the rest of the histologic (medullary, tubular, papillary, mucinous) 2-3% [17]. These data are similar to those presented in our study, where invasive ductal carcinoma was recorded in 50.0% of LUM A patients compared to invasive lobular carcinoma in LUM B (57.5%) [17].

High forms of differentiation (G1 and G2) were recorded in about 60.2% of cases in the LUM A subtype, similar to the results presented by Froyd H. (2011) – 70%. There is evidence that patients with LUM B tumors have a higher risk for metastasis in regional lymph nodes, a risk associated with the primary tumor size [18]. In our study, 56 (78.8%) of 71 LUM B patients at baseline had signs of lymphangiological invasion.

The complex treatment schedule was individually selected for each patient taking into account potential benefits, possible side effects as well as patient preferences. Discussions in multidisciplinary committees, consisting of a mammologist, chemotherapist, radiotherapist and anatomopathologist, aim at establishing a correct therapeutic strategy that integrates the MGC's systemic and local treatment and sets them the optimal sequence. Approximately 30% of the MGC-infected patients will have locally-regional progress in the neoplastic process despite treatment [19]. Similar results have been obtained in our study, where, despite the complex treatment performed, 26.1% of the cases recorded the progression of the disease. Although at the 14th edition of the GGM Conference at St. Gallen, similar survival rates were reported for LUM A and LUM B subtypes, our study shows some differences (LUM A – 76.4% vs. 66.1%, LUM B), but at the limit of statistical significance.

Even in the cases of successful treatment, remote monitoring is always recommended, as the risk of progression does

toate că la cea de a 14-ea ediție a Conferinței privind CGM de la St Gallen s-a comunicat despre rate similare de supraviețuire în cazul subtipurilor LUM A și LUM B, studiul nostru atestă anumite diferențe (LUM A – 76,4% vs. 66,1%, LUM B), însă la limita semnificației statistice.

Chiar și în cazurile de reușită a tratamentului, o monitorizare la distanță este recomandată întotdeauna, deoarece riscul de progresare nu dispare, în pofida celor mai costisitoare și moderne metode de tratament.

Concluzii

Tumorile LUM B prezintă o evoluție mult mai agresivă, comparativ cu tumorile LUM A, indiferent dacă sunt privite prin prisma stadiului la momentul diagnosticului, formei histologice, gradului de diferențiere, afectării limfo-ganglionare regionale, riscului de progresare regională și sistemică sau a indicatorilor de mortalitate. Este necesară elaborarea unor noi scheme de tratament și monitorizare pentru pacientele cu cancer al glandei mamare tip LUM B, în scopul ameliorării prognosticului și ratei de supraviețuire.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

- Dunn J., Gotay C. Adherence rates and correlates in long-term hormonal therapy. *Vitamins and hormones*, 2013; 93: 353-354.
- Biroul Național de Statistică. Ocrotirea sănătății, morbiditatea populației la 100.000 locuitori pe raioane/regiuni. Clase de boli, ani și indicatori. Actualizat în decembrie, 2017
- Cancer Registrul Național. Institutul Oncologic din Republica Moldova. Accesat 21.11.2017.
- Fenlon D., Townsend K. Endocrine treatment for breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 191-192.
- Sørli T., Tibshirani R., Parker J. *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100 (14): 8418-23.
- Joensuu K., Leidenius M., Kero M. *et al.* ER, PR, Her2, Ki-67 and CK5 in early and late relapsing breast cancer – reduced cK5 expression in metastases. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2013; 7: 23-34.
- Perou C., Sorlie T., Eisen M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000; 406: 747-752.
- Weigelt B., Peterse J., van't Veer L. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat. Rev. Cancer*, 2005; 5: 591-602.
- Prat A., Perou C. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.*, 2011; 5 (1): 5-23.
- Parker J., Mullins M., Cheang M. *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Onco.*, 2009; 27 (8): 1160-1167.
- Prat A., Pineda E., Adamo B. *et al.* Clinical implication soft the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 2015; 24 (suppl. 2): S26-S35.
- Sledge G., Mamounas E., Hortobagyi G., Burstein H., Goodwin P., Wolff A. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 1979-1986.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012; 490: 61-70.
- Anderson W., Chatterjee N., Ershler W. *et al.* Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2002; 76: 27-36.
- Froyd H., Harmer V. The histopathology of breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 28-29.
- Ademuyiwa F., Cyr A., Ivanovich J., Thomas M. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2016; 8: 1-12.
- Froyd H., Harmer V. The histopathology of breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 19-25.
- Pourzand A., Bassir M., Fakhree A. *et al.* Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2011; 5: 87-92.
- Chiang A., Massague J. Molecular basis of metastasis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 2814-23.

not disappear, despite the most costly and modern methods of treatment.

Conclusions

LUM B tumors show a much more aggressive evolution compared to LUM A tumors, regardless of whether they are viewed through the stage of diagnosis, histological form, differentiation degree, regional limb-ganglion involvement, regional and systemic risk, or indicators of mortality. New treatment and monitoring regimens for LUM B breast cancer patients need to be developed to improve prognosis and survival rates.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.