

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 618.19-006.6:618.211-089.87(043.2)

BACALÎM LILIA

**ROLUL OVARIECTOMIEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL
CANCERULUI GLANDEI MAMARE**

321.20. ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Ghidirim Nicolae, Dr. hab. șt. med.,
profesor universitar
(321.13. Chirurgie)

Consultant științific:

Sofroni Larisa, Dr. hab. șt. med.,
profesor cercetător
(321.20. Oncologie și Radioterapie)

Autor:

Bacalîm Lilia

CHIȘINĂU, 2020

© **Bacalim Lilia, 2020**

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză).....	4
LISTA ABREVIERILOR.....	7
INTRODUCERE.....	8
1. PRINCIPII CONTEMPORANE ASUPRA ONCOGENEZEI, METODELOR DE TRATAMENT ADJUVANT ȘI ROLUL OVARIECTOMIEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PACIENTELOR DE CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ.....	15
1.1. Particularitățile epidemiologice și evolutive ale cancerului glandei mamare la pacientele în perioada reproductivă.....	15
1.2. Caracteristicile imunohistochimice ale tumorilor maligne ale pacientelor cu cancer al glandei mamare.....	17
1.3. Strategii curente de tratament adjuvant chimioterapic și hormonal a pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă.....	25
1.4. Particularitățile metodelor de supresie ovariană la pacientele cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă.....	33
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	36
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE ȘI A METODELOR DE CERCETARE.....	38
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.....	38
2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor.....	42
2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute.....	48
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	49
3. AVANTAJELE OVARIECTOMIEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE.....	50
3.1. Determinarea indicațiilor de supresie ovariană conform statusului hormonal al pacientelor cu cancer al glandei mamare.....	50
3.2. Rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a procesului de metastazare loco-regională și/sau la distanță.....	53
3.3. Evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament.....	67
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	73

4. REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ DUPĂ TRATAMENTUL COMPLEX AL PACIENTELOR CU CANCER MAMAR ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ.....	74
4.1. Progresarea cancerului glandei mamare.....	74
4.2. Rezultatele terapiei cancerului glandei mamare în perioada reproductivă.....	83
4.3. Supraviețuirea reală și prognozată a pacienților cu cancer al glandei mamare după tratament complex.....	95
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	102
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	103
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	118
BIBLIOGRAFIE.....	120
ANEXA 1 Chestionarul de evaluare a pacienților incluse în studiu.....	131
ANEXA 2 Certificat de inovator nr. 33.....	140
ANEXA 3 Act nr. 33 de implementare a inovației.....	141
ANEXA 4 Certificat de inovator nr. 34.....	142
ANEXA 5 Act nr. 34 de implementare a inovației.....	143
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	144
CV-ul AUTORULUI.....	145

ADNOTARE

Bacalîm Lilia

”Rolul ovariectomiei în tratamentul complex al cancerului glandei mamare”

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 160 titluri, 5 anexe, 119 de pagini de text imprimat, 36 de figuri, 41 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 19 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: cancer al glandei mamare, perioada reproductivă, ovariectomie, tratament complex, subtip luminal, risc de recidivă/metastazare, supraviețuire.

Domeniul de studiu: Oncologie și radioterapie.

Scopul studiului: diminuarea riscului de recidivare și metastazare a CGM prin studierea rolului ovariectomiei ca parte componentă în tratamentul complex al pacienților în perioada reproductivă.

Obiectivele studiului:

- determinarea indicațiilor către ovariectomie conform statusului hormonal al tumorii maligne la paciențele cu CGM;
- studierea rolului ovariectomiei în CGM cu scop de prevenire a generalizării procesului tumoral;
- analiza avantajelor metodei ovariectomiei laparoscopice de cea laparotomică;
- evaluarea comparativă a rezultatelor ovariectomiei prin metoda chirurgicală cu cea chimică;
- estimarea supraviețuirii pacienților cu CGM conform subtipului luminal;
- elaborarea unui algoritm de conduită a pacienților cu CGM subtipul LUM A și LUM B.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost efectuate studii pentru prevenirea recidivelor și metastazelor la bolnavele de CGM în perioada reproductivă cu ER+ și/sau PR+ prin utilizarea tratamentului complex (ovariectomie chirurgicală și chimică).

Problema științifică soluționată: constă în determinarea indicațiilor către ovariectomie conform subtipului luminal al tumorii, determinarea rolului ovariectomiei cu scop de prevenire a apariției recidivelor și metastazelor și de ameliorare a supraviețuirii pacienților în stadii avansate, stabilirea avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament complex al pacienților cu CGM în perioada reproductivă, fapt ce a contribuit la consolidarea metodelor de tratament complex al acestor neoplazii și a permis creșterea supraviețuirii pacienților cu CGM.

Semnificația teoretică: rezultatele lucrării vizează aprecierea rolului ovariectomiei (chirurgicale și chimice) drept parte componentă a tratamentului complex al pacienților cu CGM LUM A și LUM B, fapt ce a contribuit la consolidarea tratamentului complex al acestei neoplazii și a permis majorarea supraviețuirii pacienților cu CGM în perioada reproductivă.

Valoarea aplicativă a lucrării: au fost elaborate recomandări practice în conduita specialiștilor oncologi pentru optimizarea tratamentului hormonal al pacienților cu CGM, cu elaborarea unui algoritm de conduită, ce face posibilă personalizarea tacticii de tratament în stadiile precoce și avansate ale maladii.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secțiilor mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică, precum și în cabinetele de profil din cadrul Centrului Consultativ Diagnostic (CCD) al IMSP Institutul Oncologic.

АННОТАЦИЯ

Бакалым Лилия

«Роль овариэктомии в комплексном лечении рака молочной железы у женщин в репродуктивной фазе»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
Кишинев, 2020

Структура диссертации: Введение, 4 главы, синтез полученных результатов, выводы, методические рекомендации, библиография из 160 литературных источников, 5 приложений. Работа изложена на 119 печатных страниц. Представлены 36 рисунка, 41 таблиц. Результаты исследования отражены в 19 научных работах.

Ключевые слова: рак молочной железы, репродуктивная фаза, овариэктомия, комплексное лечение, люминальный тип, риск рецидива и метастазирование, выживаемость.

Область исследования: Онкология и радиотерапия.

Цель исследования: комплексный метод лечения позволяет улучшить результаты в плане предупреждения рецидивирования и метастазирования рака молочной железы у женщин в репродуктивной фазе при помощи внедрения медикаментозной и хирургической овариэктомии, определяя сравнительные результаты данных методов.

Задачи исследования:

- определение критериев показаний к овариэктомии согласно гормональному статусу злокачественной опухоли у больных с РМЖ;
- изучение роли овариэктомий в РМЖ с целью профилактики рецидива и метастазирования;
- анализ преимуществ различных методов овариэктомий (лапаротомического и лапароскопического);
- сравнительная оценка результатов между хирургической и медикаментозной овариэктомией;
- сравнительная оценка выживаемости больных согласно люминального типа;
- разработка клинического алгоритма при ведении больных РМЖ в послеоперационном периоде ER+ и PR+.

Научная новизна: были изучены исследования в плане предупреждения рецидива и метастазирования рака у женщин в репродуктивной фазе с ER+ и/или PR+, используя комплексный метод овариэктомии (хирургической или медикаментозной).

Решенная научная проблема: состоит в определении показаний к овариэктомии с люминальным типом опухоли, определение роли овариэктомии с целью предупреждения рецидивов, метастазов и улучшения продолжительности выживаемости пациенток в запущенных стадиях.

Теоретическое значение исследования: были систематизированы и анализированы достигнутые результаты комплексного метода лечения, определяя выживаемость и предупреждение рецидивов злокачественного новообразования различными методами овариэктомии (хирургической и химической) при РМЖ ER+ и PR+, что фактически привело к улучшению показателя выживаемости пациенток с РМЖ в репродуктивной фазе.

Практическая ценность исследования: разработаны практические рекомендации по ведению подобных больных специалистом маммологом для оптимизация гормонального лечения РМЖ разработав алгоритм для исследования и лечения.

Внедрение полученных результатов: результаты исследования внедрены в практику научной лаборатории Маммологии, Клинической Онкологии, Радиотерапии и Консультативного Центра МСПУ Институт Онкологии.

Annotation
Bacalîm Lilia
„The role of ovariectomy in the complex treatment of breast cancer”
Thesis for the scientific degree of MD
Chisinau, 2020

Thesis content: introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography from 160 sources, 5 annexes, 119 pages of printed text, 36 figures, 41 tables. The obtained results there were published in 19 scientific papers.

Key words: breast cancer, reproductive period, ovariectomy, complex treatment, luminal subtype, relapse/metastasis, survival.

Study domain: Oncology and radiotherapy.

Study purpose: relapse and metastasis prevention in BC patients during reproductive and perimenopausal period by complex treatment application, determining the comparative effectiveness of surgical and chemical ovariectomy.

Study objectives:

- the determination of ovariectomy indication according to hormonal status of malignant tumors in BC patients;
- ovariectomy role study in BC with metastasis prevention;
- analysis of the laparoscopic surgical treatment advantages (ovariectomy) with laparotomic one;
- comparative assessment of the surgical ovariectomy results with chemical one;
- survival assesment according to luminal subtype in BC patients;
- the elaboration of behaviour alghorythm of LUM A and LUM B subtype of BC patients

Scientific news and originality: there were performed studies in order to prevent the relapse and metastasis relapse in BC patients during reproductive period with ER+ and/or PR+ by complex treatment using (surgical and chemical ovariectomy).

The solved scientific problem: it consists of the determinations of indications to ovariectomy according to luminal subtype of the tumour, the determination of the ovariectomy role in order to prevent the appearance of relapse and metastasis and survival of the advanced stages patients, the establishment of advantages and disadvantages of different methods of complex treatment of BC patients during the reproductive period, that contributed to the method consolidation of the complex treatment of these neoplasias, allowed the increase of the survival rate of the BC patients.

Theoretical importance: there were systematized the obtained results after the complex treatment for the assessment of malignant process in the surgical and chemical ovariectomy so preventing the LUM A și LUM B relapses and metastasis, contributing to the consolidation of complex treatment of these neoplastias and permitting increase survival rate of the BC patients during the reproductive period.

The applicative value of the study: there were elaborated the practical recommendations in the behavior of oncologists for hormonal treatment improvement of BC patients, with elaboration of behaviour alghorythm that makes is possible to customize the treatment tactics in early and advanced stages.

The using of the scientific results: the study results there were used in ourdays practice of the Breast Departments, Medical Oncology and Radiological Oncology and Consultative Diagnostic Center (CDC) within PMSI Oncological Institute.

LISTA ABREVIERILOR

ASCO	Societatea Americană de Oncologie Clinică
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic
CGM	cancerul glandei mamare
CHT	chimioterapie
CMGM	cancer metastatic al glandei mamare
CNCN	National Comprehensive Cancer Network
EBCTCG	the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group's
ERE	elementele sensibile estrogenului
ER +/-	estrogen-receptor-pozitiv/negativ
ERα/β	estrogen-receptor-alfa/beta
ESMO	Societatea Europeană de Oncologie Medicală
E2	estradiol
FSH	hormon foliculostimulant
GnRH	hormon de eliberare a hormonului gonadotrop
Ggl	ganglion limfatic
HER-2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HT	tratament hormonal
IHC	imunohistochimic
LH	hormon luteinizant
LDL	lipoproteine cu densitate mică
LUM A/B	luminal A/B
MER	mastectomie radicală
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
POF	insuficiență ovariană prematură
PR +/-	progesteron-receptor-pozitiv/negativ
SERM	modulator selectiv al receptorilor de estrogen
SOFT	Suppression of Ovarian Function Trial
OS	supresie ovariană
TMX	tamoxifen
TN	triplu negativ

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate: Cancerul glandei mamare (CGM) este cel mai frecvent tip de cancer la femei la nivel global. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) reprezintă circa 11,6% din toate cazurile de cancer, cu aproximativ 2,1 milioane de cazuri noi diagnosticate și 627 000 de decese (6,6%) anual (OMS, 2018) [3]. Apariția CGM la femeile tinere este relativ rară, probabilitatea de a dezvolta CGM înainte de vârsta de 40 de ani este de aproximativ 1 la 200 de femei [10]. Conform datelor raportate de Cancer Statistics Review (2018) circa 20,0% din toate cazurile de CGM apar la femeile cu vârsta sub 50 de ani [5].

În Republica Moldova, conform datelor PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) și Cancer Registrului Național (2018), CGM ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei, constituind 10,7% din structura oncologică la populația feminină, anual înregistrându-se circa 1 000 cazuri noi. Prevalența CGM în anul 2018 a constituit 522,5 la 100 mii populație, iar incidența a constituit 61,0‰ sau 1125 paciente, dintre care în perioada reproductivă au fost înregistrate 241 de paciente, ceea ce constituie 21,8% [2,4].

Comparativ cu femeile în perioada postmenopauzală, cancerul la femeile în perioada reproductivă tinde să aibă o evoluție biologică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil, incluzând o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate; este depistat adesea în stadii mai avansate, are o frecvență mai înaltă în faza ciclului celular S, o expresie anormală a genei P53, sunt hormonal-negative (ER/PR negativ), reprezintă o supraexprimare HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovaskulare. Pacientele în perioada reproductivă ce suferă de această maladie se confruntă, de asemenea, cu provocări unice cum ar fi diminuarea fertilității din cauza insuficienței ovariane premature, perioade de tratament combinat și/sau complex îndelungate și problemele asociate acestora, precum și impactul psihosocial al diagnosticului asupra pacientei [12-15]. Prin urmare, este importantă cunoașterea particularităților evolutive ale afecțiunii și planificarea managementului într-un mod multidisciplinar pentru optimizarea rezultatelor clinice.

Mai bine de 100 de ani este cunoscut că estrogenul joacă un rol important în apariția CGM. Acesta indică valori crescute mai frecvent la pacientele în perioada perimenopauzală (70,0 – 80,0%) [15]. Această incidență are și o explicație logică, deoarece majoritatea factorilor de risc sunt în legătură directă cu cantitatea de estrogen la care pacientele sunt expuse pe parcursul vieții. Se știe că estrogenul este produs de ovare sub influența hormonilor luteinizant (LH) și foliculostimulant (FSH), eliberați de hipofiza anterioară. La rândul său, hipofiza este stimulată de agoniștii hormonului de eliberare a hormonului gonadotrop (GnRH), produs de hipotalamus. Estrogenul în exces interacționează cu numeroși receptori hormoni din

membrană, citoplasmă sau nucleul celular cu declanșarea unui șir de modificări intracelulare cu caracter neoplazic. Celulele maligne de obicei au trei tipuri de receptori importanți: de estrogen (ER), de progesteron (PR) și HER-2/neu (receptor pentru tirozin chinaza erbB-2), în baza cărora sunt formate 4 subtipuri moleculare – LUM A, LUM B, HER-2/neu+ și TN (triplu negativ). La momentul actual, anume aceste subtipuri joacă rolul cheie în selectarea tacticii de tratament hormonal pentru pacientele cu CGM, în special cele aflate în perioada reproductivă. Conform datelor literaturii de specialitate [3,9,10], alegerea tacticii de tratament trebuie să fie individualizată în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii. Scopul principal al tratamentului efectuat este de a stopa sau diminua producerea de estrogen și progesteron de către celulele tumorale. Diminuarea cantității de estrogen din circuitul sangvin poate fi efectuată chirurgical prin ovariectomie (laparoscopică sau laparotomică) reducând imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre paciente. Se mai poate de utilizat și supresia ovariană prin utilizarea agoniștilor sintetici ai GnRH așa ca Goserilin (Zoladex), Buserilin și Leuprorelin, ce blochează receptorii din hipofiză, devenind în rezultat nesensibilă la stimularea suplimentară a hipotalamusului [9].

Metodele de tratament complex sunt foarte importante în conduita terapeutică a pacientelor cu CGM în perioada reproductivă LUM A și LUM B, în ceea ce privește prevenirea recidivelor și metastazelor în stadiile incipiente, iar în stadiile avansate ajută atât la prelungirea, cât și îmbunătățirea calității vieții, fiind considerate drept o alternativă valoroasă față de alte tratamente.

În pofida progreselor vertiginoase ale metodelor de tratament complex, problema tratamentului hormonal al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, conform subtipurilor luminale nu este complet rezolvată. Mai mult ca atât, după cum o demonstrează experiența, multitudinea tacticilor și metodelor utilizate de diferite școli oncologice indică lipsa unei strategii unice, clare și argumentate al tratamentului hormonal al CGM.

De asemenea, până în prezent, în pofida succeselor terapiei chirurgicale, chimioterapice și radioterapice, absența unor date statistice bine argumentate referitor la eficiența tratamentului hormonal, dictează necesitatea unei abordări specifice, multilaterale în individualizarea tratamentului acestei categorii de paciente.

Scopul studiului: diminuarea riscului de recidivare și metastazare a CGM prin studierea rolului ovariectomiei ca parte componentă în tratamentul complex al pacientelor în perioada reproductivă.

Obiectivele studiului:

1. determinarea indicațiilor către ovariectomie conform statusului hormonal al tumorii maligne la pacientele cu CGM;
2. studierea rolului ovariectomiei în CGM cu scop de prevenire a generalizării procesului tumoral;
3. analiza avantajelor metodei ovariectomiei laparoscopice de cea laparotomică;
4. evaluarea comparativă a rezultatelor ovariectomiei prin metoda chirurgicală cu cea chimică;
5. estimarea supraviețuirii pentru pacientele cu CGM conform subtipului luminal;
6. elaborarea unui algoritm de conduită a pacienților cu CGM subtipul LUM A și LUM B.

Metodologia cercetării științifice: Studiul reprezintă o analiză complexă, structurală și prospectivă a datelor clinice, anamnestice, morfopatologice și imunohistochimice. Examinarea directă și indirectă (examenul clinic al pacienților suplimentat de analiza fișelor de observație) și comparația au stat la baza studiului clinic efectuat. Pentru selectarea pacienților incluse în studiu au fost utilizate criteriile de includere și excludere. Loturile de pacienți incluse în studiu au fost omogene și comparabile. Din punct de vedere etic studiul nu a inclus elemente de experimentare umană. Având în vedere prezența în studiu a indicilor cu mai multe variate (nominale și scalare), datele statistice s-au prelucrat separat.

Rezultatele evaluărilor cantitative ale valorilor parametrilor investigați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective, evaluând mediile aritmetice și erorile acestora. Datele obținute în rezultatul investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență al relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație r . Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor s-a folosit criteriul $KSI\ 2\ (\chi^2)$. Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul *t-Student*. Prognozarea supraviețuirii și dezvoltării complicațiilor a fost calculată prin metoda Kaplan-Meier, utilizând testul log-rank și Hazard Plots. Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul IBM/PC, utilizând softurile de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

Problema științifică soluționată: s-au determinat indicațiile către ovariectomie conform subtipului luminal al tumorii, s-a determinat rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a apariției

recidivelor și metastazelor și de prelungire a supraviețuirii la pacientele în stadii avansate. În baza factorilor de risc, s-au precizat avantajele și dezavantajele diferitor metode de tratament complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, fapt ce a contribuit la consolidarea metodelor de tratament complex și a permis sporirea supraviețuirii pacientelor cu CGM.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute:

1. Au fost determinate particularităților clinice, morfopatologice și de tratament ale pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, subtipul LUM A și LUM B.
2. S-a stabilit rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a metastazării în funcție de subtipul luminal, stadiul maladiei, forma morfopatologică, gradul de diferențiere, precum și în dependență de metodele de tratament aplicate anterior.
3. S-au determinat indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele ovariectomiei laparoscopice față de cea laparotomică, atât în stadiile precoce cât și în cele avansate ale CGM.
4. S-a efectuat analiza comparativă a metodelor de HT pe cale chirurgicală și a celei chimice în dependență de vârsta pacientei, subtipul luminal, particularitățile clinice și morfopatologice, precum și consecințele fiecărei metode separat.
5. S-a estimat analiza supraviețuirii pentru pacientele cu avansare a procesului în dependență de subtipul luminal.
6. S-a determinat rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă LUM A și LUM B, în baza cărora s-a elaborat un algoritm de conduită ce poate fi inclus în Protocolul Clinic Național.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Studiul realizat constituie un aport important în completarea cercetărilor în vederea analizei rezultatelor obținute în urma determinării rolului ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă. Rezultatele lucrării vizează aprecierea rolului ovariectomiei chirurgicale și a celei chimice în prevenirea recidivelor și a metastazelor, fapt ce a contribuit la consolidarea tratamentului acestei neoplazii și a permis îmbunătățirea supraviețuirii pacientelor cu CGM în perioada reproductivă.

Aportul propriu în efectuarea tezei:

- participarea activă la selectarea bolnavelor de cancer mamar în perioada reproductivă;
- efectuarea tratamentului chirurgical în volum de mastectomie sau rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie în CCM în perioada reproductivă;
- participarea în calitate de asistent nr. 1 la intervențiile chirurgicale în volum de ovariectomie laparoscopică;

- confirmarea diagnosticului de cancer mamar prin intermediul trepanobiopsiei glandei mamare cu examen histologic și imunohistochimic;
- monitorizarea bolnavelor după externare în comun cu medicul oncolog medical, radioterapeut pe o perioadă de 5 ani (2013-2018) și analiza rezultatelor imediate și la distanță în rezultatul tratamentului complex postoperator (chimioterapic, radioterapic și hormonal).

În baza evaluării datelor obținute, au fost consolidate cunoștințele referitor la tehnica ovariectomiei (chirurgicală sau chimică), scopul acesteia (profilactic sau paliativ), avantajele și dezavantajele, indicațiile și contraindicațiile, precum și rata de supraviețuire în dependență de tehnica efectuată.

Rezultatele teoretice și practice ale studiului au stat la baza elaborării unor recomandări practice în conduita specialiștilor oncologi pentru optimizarea tratamentului hormonal al pacientelor cu CGM, cu constituirea unui algoritm de conduită, ce face posibilă personalizarea tacticii de tratament al pacientelor cu CGM în stadiile precoce și avansate.

În rezultatul cercetării au fost stabilite și introduse în practica cotidiană a IMSP IO, secțiile mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică, precum și în cabinetele de profil din cadrul CCD ale IO, principiile de tratament complex al pacientelor cu CGM LUM A și LUM B în perioada reproductivă, ținând cont de numeroasele particularități specifice acestui contingent de paciente.

Implementarea rezultatelor științifice:

Rezultatele lucrării au fost implementate atât în secțiile specializate de mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică ale IMSP Institutul Oncologic, cât și în cabinetele de profil din cadrul CCD al IO.

Aprobarea rezultatelor:

Cercetările științifice și materialele studiului au fost prezentate și discutate la forumuri naționale și internaționale (Moldova, România, Belarusia), la conferințele anuale ale colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu", ședințele Societății Oncologilor ale IMSP IO în anii 2013-2018: Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași "CONFER 2014" (Iași, 2014); al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015); IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, 2016); Reuniunea Internațională de chirurgie (Iași, 2016); Conferința Institutului Regional de oncologie (Iași, 2016); Simpozionul "Vigilența oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce și tratamentul tumorilor", ediție aniversară – 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie al IP USMF "Nicolae Testemițanu"

(Chișinău, 2016); Conferința științifică "Nicolae Anestiade – nume etern al chirurgiei basarabene" (Chișinău, 2016); Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași "CONFER 2018" (Iași, 2018); Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie "V.M.Guțu" din Republica Moldova (cu participare internațională) (Chișinău, 2019).

Rezultatele științifice obținute ale cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul ședinței Catedrei de Oncologie în comun cu Laboratorul Mamologie Oncologică al IMSP Institutul Oncologic din 13.11.2018 (procesul verbal nr. 4 din 13.11.2018), aprobate în cadrul Seminarului Științific de Profil 321.20. Oncologie și Radioterapie din 11.12.2019 (procesul verbal nr.4 din 11.12.2019) și Senatul USMF "Nicolae Testemițanu" din 23.01.2020.

Publicații la tema tezei:

La tema tezei au fost publicate 19 lucrări, dintre care articole publicate în reviste internaționale cotate ISI-Thomson și indexate SCOPUS – 2, în reviste științifice din străinătate recunoscute – 1, în reviste naționale recenzate (categoria B) – 5, rezumate ale prezentărilor la congrese și conferințe internaționale – 5, rezumate ale prezentărilor la congrese, conferințe, simpozioane științifice naționale cu participare internațională – 4, rezumate ale prezentărilor la congrese, conferințe, simpozioane științifice naționale – 2, publicații fără coautori – 4, certificate de inovator – 2.

Sumarul compartimentelor tezei.

Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul și obiectivele, noutatea științifică și importanța teoretică cu valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1 "**Principii contemporane asupra oncogenezei, metodelor de tratament adjuvant și rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă**" conține viziuni conceptuale contemporane privind aspectele epidemiologice, evolutive și imunohistochimice în determinismul neoplaziilor oncologice ale glandei mamare în perioada reproductivă. S-au analizat publicațiile ce abordează diverse strategii curente de tratament adjuvant chimioterapic și hormonal la pacientele cu cancer al glandei mamare. Sunt stipulate opiniile dualiste asupra metodelor de ovariectomie la pacientele cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă. În mod deosebit s-au studiat

publicațiile ce țin de particularitățile imunohistochimice, de aspectele clinico-morfologice și de tratament hormonal.

În capitolul 2 ”**Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare**” se prezintă caracteristica generală a lotului studiat care include 140 de paciente dintre care 70 din lotul de cercetare la care a fost efectuată ovariectomia pe cale chirurgicală și 70 de paciente din lotul de control la care ovariectomia a fost efectuată pe cale chimică. La fel este redată și metodologia cercetărilor efectuate în baza grupului clinic. În acest capitol este prezentat design-ul cercetării și formula de calcul al eșantionului lotului de studiu, diverse clasificări, metodele de prelucrare statistică.

În capitolul 3 ”**Avantajele ovariectomiei în tratamentul complex al cancerului glandei mamare**” sunt reliefate principiile indicațiilor către ovariectomie conform statusului hormonal al tumorilor maligne ale pacientelor cu cancer al glandei mamare în tratamentul complex, rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a procesului de metastazare loco-regională și/sau la distanță. Se efectuează o analiză amplă a evaluării comparative a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament.

În capitolul 4 ”**Rezultatele imediate și la distanță după tratamentul complex al pacientelor cu cancer mamar în perioada reproductivă**” se conține analiza evoluției și rezultatelor înregistrate ale tratamentului complex al pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, precum și diferitele tipare de supraviețuire în funcție de stadiu, subtipul luminal, gradul de malignizare și tipul tratamentului complex aplicat.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și concluzii argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

Cuvinte cheie: cancer al glandei mamare • perioada reproductivă • ovariectomie • tratament complex • subtip luminal • risc de recidivă/metastazare • supraviețuire.

1. Principii contemporane asupra oncogenezei, metodelor de tratament adjuvant și rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă

1.1. Particularitățile epidemiologice și evolutive ale cancerului glandei mamare la pacientele în perioada reproductivă

Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă o boală heterogenă ce include o serie de caracteristici clinice și biologice distincte. Maladia este adesea curabilă, îndeosebi dacă este diagnosticată într-un stadiu incipient. Pentru aceasta, respectiv, este necesară o detectare precoce, cunoașterea și conștientizarea tuturor tipurilor morfologice și imunohistochimice de cancer, precum și perfectarea metodelor de diagnostic și tratament al maladiei.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, CGM reprezintă cel mai frecvent cancer întâlnit la femei la nivel global, reprezentând 11,6% din toate cazurile de cancer, cu aproximativ 2,1 milioane de cazuri noi diagnosticate și 627 000 de decese (6,6%) anual (OMS, 2018) [5]. Potrivit estimărilor GLOBOCAN 2018, CGM este cea mai frecventă maladie și principala cauză a decesului printre femeile din țările slab dezvoltate. De asemenea, reprezintă cea de-a doua cauză a deceselor provocate de cancer (după cancerul bronhopulmonar) în rândul femeilor din țările dezvoltate. Reprezintă circa 24,2% dintre toate tipurile de cancer întâlnite la femei (1 din 4 cazuri noi diagnosticate în lume, este CGM) [3]. În Statele Unite, circa 231 840 cazuri noi de CGM au fost diagnosticate în 2018, dintre care, 40 290 de femei au decedat din cauza acestei maladii [5]. Din punct de vedere morfologic, predomină carcinomul mamar de tip invaziv cu diseminare periductală sau glandulară în țesutul mamar adiacent, iar conform profilului molecular circa 70,0% dintre tumori exprimă ERα (estrogen-receptor-alfa). La nivel mondial, circa 10% dintre paciente sunt depistate primar în stadii avansate. Rata supraviețuirii la 5 ani este în dependență de stadiu, astfel pentru pacientele în stadiile incipiente rata de supraviețuire la 5 ani este de circa 95,2%, în timp ce în stadiile avansate de cancer este de numai 25,0%. Totodată, aproximativ 30,0% dintre pacientele depistate cu stadii precoce, în pofida tratamentului administrat, prezintă o progresare loco-regională a procesului neoplazic [5].

În Republica Moldova, (conform datelor Cancer Registrului Național (2018) și PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019)) CGM ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei, constituind 10,7% din structura oncologică la populația feminină, anual înregistrându-se circa 1 000 cazuri noi. Prevalența CGM în anul 2018 a constituit 522,5 la 100 mii populație, iar incidența a constituit 61,0‰ sau 1125 paciente [2,4].

În ultimele decenii, în SUA și alte țări dezvoltate, rata de supraviețuire a pacienților cu CGM s-a majorat semnificativ, constituind circa 90,0% [5]. Aceste rezultate pozitive sunt datorate unei adresabilități mai frecvente a femeilor la medic, a unui examen clinico-paraclinic mai minuțios, ceea ce include utilizarea pe scară largă a screeningului prin mamografie și utilizarea schemelor de tratament complex bine argumentate [6].

În Republica Moldova, incidența morbidității prin CGM reprezintă o ușoară tendință de descreștere în ultimii ani, în anul 2018 fiind luate la evidență 1125 paciente primar depistate (61,0%), în anul 2017 – 1118 (60,6%), iar în 2016 – 1170 (63,4%) paciente, prevalența CGM însă, în anul 2018 a constituit 522,5 la 100 mii populație, comparativ cu 2016, când a fost de numai 474,6 la 100 mii populație [1,2].

Apariția CGM la femeile tinere este relativ rară, iar probabilitatea de a dezvolta CGM înainte de vârsta de 40 de ani este de aproximativ 1 la fiecare 200 de femei [7]. Femeile cu CGM în faza reproductivă sunt denumite de obicei "*femei tinere cu cancer mamar*". În SUA, anual, aproximativ 33 000 de femei sub vârsta de 45 de ani sunt diagnosticate cu CGM și reprezintă principala cauză de deces provocată de această afecțiune [3].

În Republica Moldova anual se înregistrează circa 21,8% paciente în perioada reproductivă cu CGM, în 2018 constituind 241 paciente [2].

Comparativ cu femeile în perioada postmenopauzală, cancerul la femeile în perioada reproductivă tinde să aibă o evoluție biologică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil, incluzând o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate; este depistat adesea în stadii mai avansate; are o frecvență mai înaltă în faza ciclului celular S, o expresie anormală a genei P53, sunt hormonal-negative (ER/PR negativ), posedă o supraexprimare a HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovaskulare, comparativ cu femeile mai în vârstă [12-15]. La momentul diagnosticului, circa 30-50% dintre paciente prezintă metastaze în ggl santinelă [13]. Comparativ cu perioada de menopauză, la pacientele în perioada reproductivă tumora primar depistată tinde să fie de dimensiuni mai mari, prezintă un nivel mai înalt de invazie limfoganglionară regională, predomină receptorii hormoni negativi și posedă un grad de diferențiere diminuat [11,12]. Totuși, nu se poate spune cu certitudine că vârsta tânără reprezintă un prognostic nefavorabil cu precizie. O caracteristică importantă a CGM în perioada reproductivă este prezența mutației genetice, drept cauză a declanșării maladiei. În mod corespunzător, 30,0% dintre toate cazurile de CGM la femeile premenopauzale sunt cauzate de o mutație genetică [12]. Pacientele cu CGM în perioada reproductivă se confruntă, de asemenea, cu provocări unice cum ar fi diminuarea fertilității din cauza insuficienței ovariane premature, perioadele de tratament îndelungate și problemele asociate acestora, precum și impactul familial

și psihosocial al diagnosticului. Prin urmare, este important de a recunoaște problemele cu care se confruntă pacientele tinere și să se planifice managementul într-un mod multidisciplinar pentru a optimiza rezultatele clinice.

Un studiu de mare amploare, expus de către *American Cancer Society (2018)*, a constatat, că 20,0% dintre pacientele tinere cu CGM sunt triplu-negative, iar 54,0% - au tumori în stadii avansate [84]. De asemenea, și alte studii [12,16,17] au raportat mai multe subtipuri biologice agresive de cancer la pacientele tinere. Riscul de progresare loco-regională la pacientele cu vârsta până la 45 de ani este de patru ori mai mare, decât la femeile peste 65 de ani [7]. Într-un alt studiu retrospectiv, rata de progresare loco-regională la 10 ani a fost de 38,0% [17]. Motivul generalizării procesului la pacientele cu vârsta sub 40 de ani, comparativ cu cele de peste 40, rămâne încă neclar și nu este pe deplin înțeles. Au fost raportate numeroase studii din Europa și America, care au demonstrat că vârsta tânără la momentul diagnosticului reprezintă din start un prognostic nefavorabil cu o supraviețuire joasă [6,16,21]. Prognosticul pacientelor cu același stadiu, dimensiune a formațiunii și starea ggl este diferit. Cu toate acestea, se poate de afirmat faptul că, din punct de vedere clinic, relația dintre dimensiunea tumorii și implicarea ggl este bine cunoscută [14] și reprezintă indicatorul cel mai sigur al prognosticului nefavorabil în CGM [15]. Toate aceste studii susțin ideea, că tumorile care apar la pacientele tinere sunt biologic diferite de cele ale pacientelor în vârstă, sunt evolutiv mai agresive și cu markeri biologici nefavorabili. CGM la pacientele în perioada reproductivă are o evoluție diferită comparativ cu pacientele în perioada menopauzei și necesită o strategie de tratament diferită [17,18]. Deasemenea, și sensibilitatea la HT diferă diferită, deoarece 33,0% sunt ER negative [19].

Din cauza progreselor semnificative în diagnosticul, tratamentul și prevenirea neoplaziilor în ultimii 50 de ani, CGM, spre deosebire de multe alte forme de cancer, este considerat drept o boală relativ ușor de gestionat. Cu toate acestea, din păcate, rămânem departe de o lume fără cancer mamar (provoacă anual peste 0,5 milioane de decese) [3,5].

1.2. Caracteristicile imunohistochimice ale tumorilor maligne ale pacientelor cu cancer al glandei mamare

Estrogenul reprezintă un rol-cheie în dezvoltarea atât a epiteliului mamar normal, cât și a celui din tumora malignă a glandei mamare. Estrogenul interacționează cu celulele epiteliale ale glandei mamare prin intermediul ER specifici care funcționează în calitate de factori de transcripție nucleară [23]. Acțiunea estrogenului asupra celulelor neoplazice ce posedă ER (ER+) este de a activa în permanență proliferarea ciclului celular și de a preveni apoptoza fiziologică. În

consecința acestei acțiuni, se dezvoltă o proliferare celulară anormală ce duce la apariția cancerului. Prin urmare, agenții antiestrogeni ce sunt utilizați în tratamentul CGM ER+ sunt responsabili de micșorarea proliferării celulare în timpul ciclului celular [22].

Este cunoscut de mai bine de 100 de ani faptul că estrogenul are un rol important în apariția CGM, pe când Beatson (1896) a observat că ovariectomia pacientelor cu CGM avea un efect de stagnare a progresiei tumorii [27]. Acțiunea acestui mecanism însă nu era elucidată și la scurt timp această tactică de tratament a fost abandonată după câteva eșecuri, ovariectomia fiind asociată cu o rată înaltă a mortalității. Abia la sfârșitul anilor 1950, doi savanți americani (Elwood Jensen și Jacobsen) de la laboratoarele Ben-May de la Universitatea din Chicago, au injectat la femelele de șobolan o substanță sintetizată în laborator, numită 6,7- (3H) – estradiol (un estrogen foarte specific) [25]. Această substanță, reprezintă o proteină cu o capacitate citosolică a (3H) - estradiolului și capabilă de declanșare a multiplicării celulare endometriale fără alterarea chimică a acestora. Ei au demonstrat că această substanță are capacitatea de absorbție la nivelul uterului, vaginului și hipofizei anterioare, cu acțiune asupra receptorilor tumorali de pe suprafața membranei celulelor tumorale, dar nu și în țesuturile "non-țintă", cum ar fi mușchii scheletici, inimă și plămâni. Tot în 1950, Charles Huggins a reintrodus ovariectomia în asociere cu adrenalectomia drept metodă de tratament al pacientelor cu CGM avansat. Ulterior, în 1960, substanța sintetizată de Elwood Jensen și Jacobsen a fost denumită *estrogen* [27]. S-a început studierea acțiunii estrogenului asupra receptorilor tumorali cu formarea subtipurilor luminale, găsindu-se astfel, explicația la unele eșecuri de tratament al CGM prin ovariectomie, expuse de Beatson încă în 1896.

Receptorul celular este o structură polivalentă localizată în membrana celulară și are rolul de a detecta prezența unor compuși chimici specifici exteriori (estrogen, progesteron) ce induc modificări intracelulare. Structural, receptorul constă dintr-o cale de legătură cu ADN-ul celular prin intermediul transactivării funcțiilor domeniilor AF-1 și AF-2. Pentru a transmite informația din exterior spre ADN sunt implicate 5 domenii principale: domeniul N-terminal sau A/B, domeniul C, domeniul D, o regiune cheie care conține un semnal de localizare nucleară, domeniul E unde se localizează domeniul de legare a ligandului (LBD) și funcția de transactivare dependentă de ligand (AF-2) [23] (Figura 1.1). Totuși, C-terminal al domeniului F reprezintă un domeniu variabil a cărui funcție încă nu este pe deplin lămurită. ADN este compus din două catene de zinc fiind domeniul central al nucleului și cel mai izolat, în timp ce domeniul N-terminal A/B nu este izolat și este cel mai variabil în lungime și secvență (Ross-Innes C. și colab., 2014) [31]. Legarea estrogenului sau a altui ligand la ER declanșează o schimbare

conformațională a receptorului, care prin intermediul unui șir de reacții intracelulare este transmis către ADN nuclear.



Figura 1.1 Structura estrogenului (Cordera F. și colab., 2018) [23]

Aproximativ 70,0% dintre pacientele cu CGM în perioada reproductivă sunt ER+, iar 30,0% – ER- [19,20,33]. Caracteristic pentru tumorile ER+ sunt creșterea lentă, gradul de diferențiere mai înalt comparativ cu tumorile ER-, eficiența tratamentului antiestrogenic atât cu scop de prevenire a progresării cancerului, cât și în creșterea supraviețuirii la pacientele cu stadii avansate [31]. Cu toate acestea, relația dintre expresia ER și apariția cancerului nu este clară, deoarece celulele ER+ pot fi neproliferative în epiteliul mamar normal, și în același timp – proliferative în epiteliul tumoral adiacent, ceea ce sugerează un efect paracrin [34]. Ipoteza efectului paracrin este susținută și de dovezile că, chiar și în majoritatea tumorilor ER+, doar un număr neînsemnat de celule determină ER prin analiza imunohistochimică (IHC), iar celulele stem ale CGM nu determină ER [35]. ER reprezintă unul din cei mai importanți factori țintă în tratamentul CGM prin două modalități de definire. În primul rând, ca factor predictiv, prin faptul că nivelul ER reprezintă cel mai important factor pentru tactica HT (și probabil răspunsul la acesta); și în al doilea rând, ca factor de prognostic, prin faptul că indiferent de tratamentul administrat, pacientele ER+ reprezintă rezultate pozitive la tratament [21,36,37]. Activitatea ER reprezintă o cale biologică complexă controlată de 17-β-estradiol (E2) care permite proliferarea, supraviețuirea, apoptoza, invazia și angiogeneza celulelor glandei mamare în caz de cancer (Bjornstrom L. și colab., 2015) [36]. Mecanismul acestui proces se explică prin faptul că există căi intracelulare sigure care reglează funcția ER și sunt reglate fie de estradiol (E2), sau prin căi specifice genomice și nongenomice. Aceste căi de dirijare a funcției ER au o importanță clinică majoră în prognosticul și tratamentul CGM. De asemenea, coactivatorul receptorilor steroizi (SRC) joacă un rol extrem de important în funcția ER (O'Malley B. și colab., 2012) [34]. Există două subtipuri de ER: ERα și ERβ [37,38]. Cu toate că ERβ este receptorul identificat mai recent (poate avea o importanță biologică și clinică semnificativă), majoritatea literaturii se referă la ERα, dacă nu se specifică altfel [24,39]. ER este primul receptor descris și cel mai strâns asociat cu CGM, dar mai este caracteristic și pentru cancerul uterin, ovarian. După cum a fost menționat anterior, ERα+ reprezintă aproximativ 70,0% din cazurile de CGM, iar estrogenul joacă un rol

unic în supraviețuirea pacientelor și progresarea maladiei [33]. ER α reprezintă subtipul major al ER cu o importanță semnificativă în evoluția biologică, tratament și prognostic al CGM [36]. Aproximativ 5-10% din ER α celular endogen sunt localizate intracitoplasmatic, în adiacența membranei citoplasmatic. ER are capacitatea de activare a receptorilor membranari aflați în apropiere (de exemplu EGFR, HER2, IGF-1R) sau receptorii atașați de proteina G, care mai apoi prin căi de semnalizare clasice incluzând PI3K/Akt/mTOR și Ras/Raf/MEK/ERK transmite informația către ADN celular. Aceasta are ca rezultat activarea mai multor kinaze și fosfataze, precum și generarea de mesageri secundari. Această acțiune distinctă "nongenomică" de semnalizare are loc de la câteva secunde până la câteva minute și este cunoscută sub numele de "semnalizare steroidică inițiată de membrana celulară". (Figura 1.2) [40].

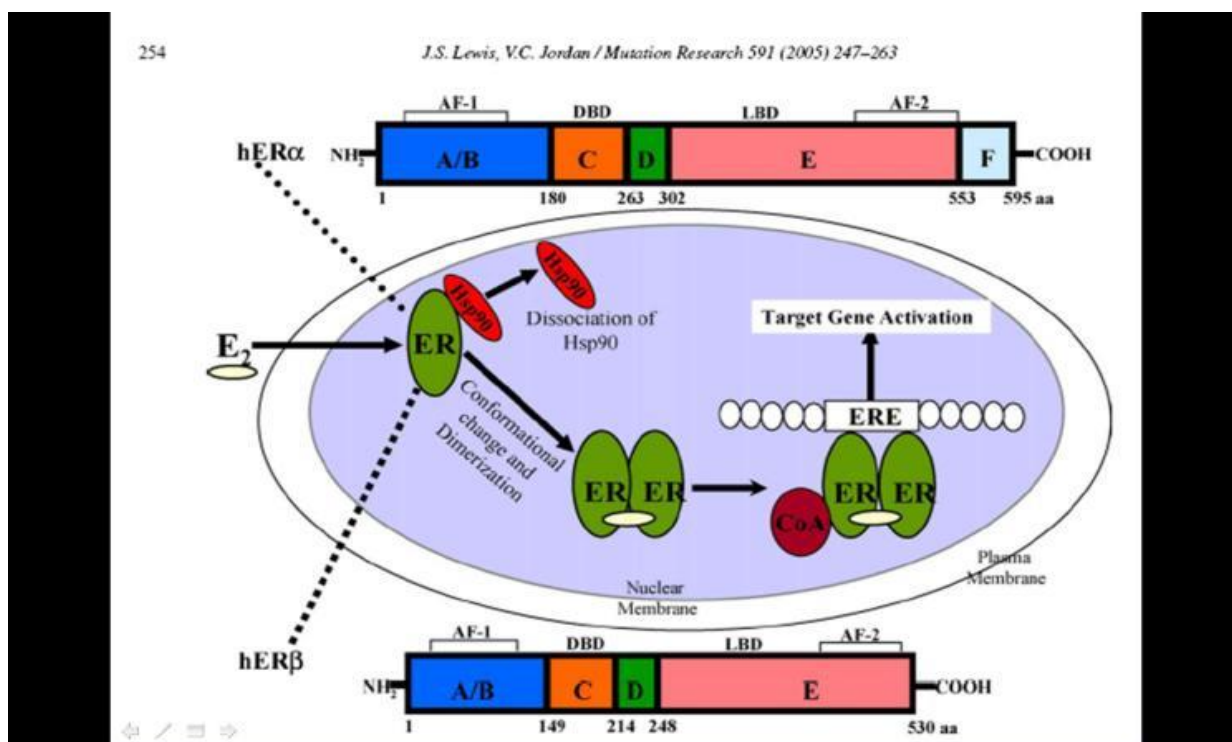


Figura 1.2 Mecanismele intracitoplasmatic de acțiune a estrogenilor [40]

O'Neill P. și colab., (2014); Jensen E. și colab., (2013), relatează informație referitor la calea PI3K/mTOR/AKT care a fost identificată ca o poartă principală de transport al estrogenului de la ER la ADN, iar apariția unor medicamente capabile de inhibare a mTOR pot viza rezultate optimiste în formele rezistente ale CGM [41,42].

Prezența unui proces intracelular de semnalizare divers, provoacă numeroase efecte biologice diferențiate prin intermediul cărora estrogenii și compușii înrudiți cu aceștia (de exemplu, tamoxifenul) pot acționa asupra diferitor organe "țintă" [26,39].

Relația dintre CGM și ER β nu este încă pe deplin studiată. Unele date au raportat că supraviețuirea pacientelor cu CGM nu a fost influențată de expresia ER β la pacientele cu tumori

ER α + sau ER α - [28,44], pe când, alți cercetători au găsit o corelație directă între prezența ER β și nivelul de supraviețuire (Rexer B. și colab., 2015; De Vivo I. și colab., 2013 [30,46]. Chiar dacă acțiunea ER β nu este cunoscută în totalitate, legătura dintre ER β și stadiul, dimensiunea tumorii, afectarea ggl a fost raportată de către Murphy L. și colab. (2014) [32]. În plus, s-a constatat că prezența ER β majorează perioada de remisie (fără avansare loco-regională și/sau sistemică), deci și supraviețuirea globală (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1 Efectele și rezultatele mediate de ER [32]

	ER α	Er β	Heterodimer ER α /ER β
Proliferația	Stimulează (în prezența E2 și a coactivatorilor)	Suprimă, dar nu este obligator (numai ER β 1 se leagă pe E2 cu o afinitate mare)	Suprimă, dar poate depinde de varianta ER β și de densitatea fiecărui subtip de receptor
Apoptoza	Suprimă (în prezența E2 și a coactivatorilor)	Promovează (dar nu este obligator)	Suprimă, dar poate depinde de varianta ER β și de densitatea fiecărui subtip de receptor
Gena RP	Activează	Reprimă activarea	Reprimă activarea
Factorul de prognostic	Da	Incert, dar posibil	Incert, dar posibil
Legarea de ERE	Da	Numai ER β 1, ERins, ER β 2	Da
Dimerizarea cu ER α și ER β 1	Da	Da pentru tipurile străine și β ins; ER β 2 se leagă numai de ER α	-
Variantele de receptori	Cel mai bine caracterizat este HER-alfa36	Cel puțin 5 (ER β 1 (tip străin), delta 5, 18 a. a inserați (β ins), ER β cx (ER β 2), și β 5)	-
AF – 2	Independent	Dependent	-
Interacțiunea cu alte căi de semnalizare	Da	Da	Da

Totuși, au fost raportate și date contradictorii. Chiar dacă se consideră că ER β acționează distinct diferit de ER α , este primul care funcționează ca supresor tumoral (Miller W. și colab., 2016; Bieche I. și colab., 2011) [39,43].

Există o varietate de molecule care sunt similare cu estrogenul în structura lor chimică, permițându-le să se conjuge cu receptorii de estrogen din organism. După conjugare, unele dintre aceste molecule, pot declanșa activarea reacțiilor intracelulare normale produse de estrogen. Această acțiune este cunoscută sub numele de "*modifier selectiv al receptorilor de estrogen (SERM)*" (Gerald M. și colab., 2013) [44]. Acest lucru are o importanță semnificativă, deoarece SERM-urile au capacitatea de a active unele dintre efectele benefice ale estrogenului, în special producția factorilor de creștere [29].

Receptorul de progesteron (PR) structural, este divizat în două izoforme principale, PR α și PR β (Giulianelli S. și colab., 2013) [45]. Polimorfismul promotorului PR (+331 G/A), responsabil de transcripția PR β , este asociat cu un risc crescut de apariție al cancerului endometrial și al glandei mamare [46]. Cu toate acestea, importanța PR în apariția CGM rămâne controversată. Spre deosebire de tumorile ER+ unde incidența CGM crește odată cu vârsta, în cele PR+ nu se observă o asemenea manifestare, fiind întâlnită în mod egal la toate vârstele. În ceea ce privește sensibilitatea la HT, tumorile ER+/PR+ sunt mai susceptibile de a răspunde HT comparativ cu tumorile ER+/PR- [47,48]. Aceasta se explică prin faptul că tumorile ER+/PR- au o activitate biologică diferită, iar receptorii de tirozin kinază sunt mai activi și pot regla în mod direct PR [48].

Factorul de creștere epidermal uman (HER-2/neu) sau p185 face parte din codul genetic existent la toți indivizii sănătoși implicați în reglarea creșterii celulare normală. Reprezintă, de asemenea, un membru al familiei Erb care joacă un rol important în promovarea transformării oncogene și a creșterii tumorale [49]. În cazul în care copiile suplimentare ale genelor receptorului HER-2/neu sunt prezente pe suprafața membranei celulare (supraexpresia genelor) este posibilă declanșarea apariției celulelor tumorale. Receptorul HER-2/neu și supraexpresia genelor sunt asociate cu trăsături evolutive agresive ale cancerului, așa ca: riscul de recidivare timpurie, afectare ganglionară primară și stadizare avansată la momentul diagnosticului [51,55]. Prezența exprimării HER-2/neu în CGM primar depistat și cel cu progresare loco-regională și la distanță, atinge 34,0% [50,52]. În general, pentru receptorul HER-2/neu+ sunt specifice următoarele trei caracteristici: creștere tumorală rapidă, rată de supraviețuire redusă și eficacitate la tratamentul adjuvant, cum ar fi chimioterapia, spre exemplu cu Herceptin [53,54]. Tumorile HER-2/neu+ de asemenea, sunt conduse de heterodimerul ERBB2/ERBB3 într-o manieră independentă de ligand [58]. Acest proces influențează apariția metastazelor cerebrale, deoarece creierul are mai puține celule imune în comparație cu restul organismului [56,57]. Prin urmare, înțelegerea mai detaliată a polimorfismului HER-2/neu în CGM poate fi eficientă în determinarea strategiilor de tratament și evaluarea prognosticului acestei maladii.

Markerul Ki-67 (marker de proliferare celulară) reprezintă o proteină nucleară non-histonă și un antigen responsabil de proliferarea celulară. Acest marker a fost identificat pentru prima dată la șoarecii cu limfom Hodgkin după imunizarea acestora [62]. Ki-67 reacționează ca un antigen nuclear uman în fazele ciclului celular G1, S, G2 și mitoză [61]. De asemenea, acesta are o valoare prognostică în mai multe localizări ale cancerului. În cazul CGM, s-a constatat o puternică corelație între procentul de celule pozitive pentru Ki-67 și modificările nucleare, rata mitotică și vârsta pacientei [60]. Supraexpresia Ki-67 în tumorile glandei mamare (mai mult

de 20-50%), reprezintă un risc crescut de recidivare a cancerului, fiind o corelație statistic semnificativă cu rezultatul clinic [59].

Imunohistochimic, CGM este divizat în mod tradițional în trei subtipuri moleculare, bazate pe statutul ER, PR și a oncogenei ERBB2 (HER-2/neu), denumite ER+ (ER/PR+/HER-2/neu-), HER2/neu+ (ER/PR-/HER-2/neu+) și triplu negativ (TN) (ER-/PR-/HER-2/neu-) [63,64]. Determinarea simultană a genomului în ceea ce privește multitudinea relativă a speciilor ARN (adică profilul transcripțional), a dus la dezvoltarea unei noi clasificări moleculare bazate pe un clasificator de expresie a 50 de gene (PAM50), ce include cinci subtipuri moleculare intrinseci: tipul bazal (HER-2/neu+, citokeratinele 5 și 17 pozitive), tipul triplu negativ (HER-2/neu, ER și PR-negativ), două subtipuri luminale (LUM) (așa-numitele luminal-A și luminal-B) și tipul normal-like [64]. Aceste subtipuri moleculare distincte diferă în ceea ce privește evoluția bolii, riscul de metastazare, prognosticul clinic și răspunsul la tratament, astfel, având un rol important în selectarea pacientelor, planificarea tratamentului și managementul clinic [65-67]. Pe baza studiilor de exprimare genetică, s-a demonstrat că pacientele cu CGM tip bazal au un prognostic nefavorabil cu o evoluție agresivă a bolii. Alte teste genetice au evidențiat, de asemenea, rolul genelor proliferative, inclusiv a genei Ki-67, ca markeri prognostici și predictivi [70]. Fowler A. și colab. (2018) și Thomas C. și colab. (2014) descriu ER, PR, HER-2/neu și Ki-67, formând subtipurile luminale LUM A și LUM B într-o manieră similară cu cea definită de profilul de expresie PAM50 [69,71]. Subtipul LUM B al CGM cu niveluri ale Ki-67 de cel puțin 14% au un prognostic mai nefavorabil atât în ceea ce privește recidivarea neoplaziei, cât și pentru supraviețuire în comparație cu tumorile LUM A cu niveluri ale Ki-67 mai mici de 14% [73]. La aproximativ 25-30% dintre pacientele cu CGM, tumorile sunt HER-2/neu+ și această supraexprimare este corelată cu un rezultat clinic slab. Thomas C. și colab. (2014), au confirmat diferențe mari de exprimare a proteinei HER-2/neu între tumorile ER+ și ER-, divizând aceste categorii de tumori în subgrupe moleculare suplimentare [71]. Tumorile ER+ reprezintă aproximativ 70,0% din cazurile de CGM la pacientele în perioada reproductivă și aproximativ 80,0% - în rândul pacientelor aflate în perioada de menopauză. Acestea au o tendință de creștere mai lentă și sunt cu un grad de diferențiere mai înalt decât tumorile ER-. Comparativ cu tumorile LUM A, cele LUM B au tendința de a avea un prognostic și o evoluție mai agresivă [69,70,72]. Cancerul de tip luminal (A și B) are cea mai favorabilă supraviețuire pe termen lung, în timp ce subtipul HER-2/neu+ și bazal pot fi mai sensibile la CHT (chimioterapie), dar au cel mai nefavorabil prognostic global [68]. Responsabil de subtipul HER-2/neu, care constituie 10-15% din toate cazurile de CGM, este oncogenul ERBB2 a receptorului tirozin kinazei (RTK). Aceste tumori se caracterizează prin amplificarea/supraexprimarea genei

ERBB2 și prin necesitatea tratamentului anti-HER-2/neu chiar dacă tumorile nu depășesc 1,0 cm și sunt ER+ sau PR+. De asemenea, tumorile ER/PR+/ HER-2/neu- sunt mult mai probabile să răspundă la tratamentul cu antiestrogeni decât tumorile ER+/PR-/ HER-2/neu+ [72,83]. Datele preclinice și clinice recente sugerează că aceste tumori pot avea o evoluție biologică diferită, în care receptorul tirozin kinazei este mai activ și poate regla direct PR [77]. CGM de tip bazal (15-20,0%), reprezintă cea mai agresivă formă dintre celelalte subtipuri moleculare de cancer. Până în prezent, nu există o schemă sigură de tratament al acestui subtip molecular de cancer, fiind administrat numai tratamentul chimioterapic [79]. CGM este caracterizat printr-o complexitate de mutații și modificări genomice în rândul tuturor subtipurilor moleculare prezente [75]. În CGM *in situ*, expresia ER este prezentă la un mic număr de celule, în timp ce în stadiile mai avansate, expresia ER este detectată într-o proporție mare în celulele tumorale proliferative [80]. În pofida faptului că numeroși autori (Pennisi A. și colab., 2016; Jia-Yuan S. și colab., 2016), au prezentat informație referitor la modul în care expresia ER se majorează în tumorile ER intens pozitive, aceasta rămâne insuficient înțeleasă și necesită o investigație mai detaliată [76,78]. Subtipul HER-2/neu este dominat de amplificarea genei ERBB2. O proporție substanțială din aceste tumori includ, de asemenea, mutații la nivelul genelor TP53 sau PIK3CA. Mutațiile la alte gene sunt într-o frecvență mult mai redusă (exemplu PIK3R1, 4,0%) [73]. Subtipul triplu negativ (TN) al CGM este marcat de mutații în supresorul tumoral TP53 (până la 80,0%). Nu sunt recunoscute mutații oncogene sigure în acest subtip, cu excepția genei PIK3CA ce are o frecvență scăzută (9,0%), comparativ cu tumorile ER+ unde mutația acestei gene este prezentă în circa 40,0% din cazuri [76,79]. Cu toate acestea, în CGM triplu negativ, chiar dacă mutația PIK3CA este nesemnificativă, activitatea mediatorului responsabil de proliferarea celulară anormală din această genă (PI3K) este maximă [72]. CGM de tip bazal în circa 90,0% este triplu negativ (ER, PR și HER-2/neu-) (Froyd H. și colab., 2011), având o rată ridicată a factorului de creștere epitelial (EGFR), fiind numit în unele surse și subtipul HER1 (Bal O. și colab., 2015) [74,81]. Morfologic, cancerul de tip bazal este caracterizat printr-un grad de diferențiere redus, un indice mitotic ridicat și un nivel de infiltrație limfatică peritumorală accentuată [29]. Millis S. și colab. (2015) au raportat că CGM bazale sunt asociate cu un prognostic mai sărac comparativ cu alte subtipuri moleculare, organele "țintă" de metastazare fiind creierul și plămânii. Caracteristic, de asemenea, este o rată înaltă de recidivare loco-regională și tendința de apariție la femeile aflate în perioada de premenopauză [20]. Acest subtip prezintă o expresie ridicată a proteinei P53 ce acționează ca un punct de control în ciclul celular responsabil pentru declanșarea răspunsurilor moleculare la deteriorarea celulelor, inclusiv

reparația și apoptoza. Aceste tumori sunt asociate cu mutații ale genei BRCA1 (Ali P. și colab. 2016) [22].

Aproape 20,0% dintre pacientele cu CGM tip invaziv posedă un status de receptori hormonal mixt (ER+/PR- sau ER-/PR+), dintre care la numai o treime se înregistrează un răspuns pozitiv la HT. Comparativ cu acestea, tumorile cu receptori hormonal pozitivi simultan (ER/PR+) prezintă rezultate pozitive de la HT în circa 75,0% [77,78]. În ceea ce privește relația dintre factorii de risc și receptorii hormonal sunt în mare parte aceeași [79]. Rezultatele prezentate în cadrul *American Cancer Society (2018)*, a oferit informații referitor la faptul că rezultatele supraviețuirii sunt similare la pacientele cu tumori ER+ și RP+ [84]. Cu toate acestea, există dovezi care demonstrează faptul că prognosticul pacientelor cu CGM ER+PR+ este mult mai înalt comparativ cu tumorile ER+PR- [82,85]. Într-un studiu efectuat de Bae S. și colab. (2015), au raportat că pacientele PR- au o rată de supraviețuire mai redusă (HR = 2,123; 95% CI = 1,201-3,755; p = 0,010) comparativ cu pacientele cu PR+ [79]. Într-un alt studiu prezentat de Prat A. și colab. (2013), a raportat, de asemenea, că pacientele cu CGM LUM A cu PR > 20% au un prognostic semnificativ mai nefavorabil comparativ cu tumorile cu un nivel de PR < 20% [80]. Rata de supraviețuire a pacientelor LUM B cu HER-2/neu+ prezintă un declin rapid în primii 3-4 ani de supraveghere, urmată de un declin lent în următorii ani. Subtipul bazal, asemenea subtipului HER-2/neu, prezintă o rată similară de supraviețuire în primii 2-2,5 ani, urmată de un declin constant până la aproximativ 13 ani de supraveghere [87]. Din punct de vedere al riscului de recidivare și metastazare, CGM ER+/PR- prezintă un fenotip mai agresiv comparativ cu PR+. În cadrul studiului *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)* (2013), la pacientele cu tumori ER+/PR- s-a înregistrat o rată de recidivare și metastazare mai mare, comparativ cu tumorile ER+/PR+ [82]. Date concrete privind raportul dintre prognosticul pacientelor cu ggl pozitivi și statusul PR încă nu au fost raportate. Totuși, există unele date care demonstrează că pacientele cu PR au un risc mai mare de metastazare în ggl regionali [83].

1.3. Strategii curente de tratament adjuvant chimioterapic și hormonal a pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă

Dezvoltarea CGM se consideră că are un caracter evolutiv, în care există un șir de bariere, pe care celulele tumorale trebuie să le depășească pentru a se putea multiplica și răspândi în întregul organism. Este puțin probabil că în rezultatul unei singure mutații genetice să se inițieze o proliferare celulară anormală și, prin urmare, apare ideea existenței unei succesiuni de mutații care permit evoluția celulelor până în momentul apariției tumorii propriu-zise. Durata acestui proces este diferită, de la câteva luni până chiar la câțiva ani, în dependență de numeroși

factori extrinseci și intrinseci. De asemenea, chiar dacă tumora a fost depistată și tratată complex, nu există date sigure care ar putea afirma că evoluția acesteia nu continuă.

După cum a fost menționat anterior, este acceptat faptul că CGM reprezintă o boală heterogenă. Deși prin intermediul intervenției chirurgicale locale are loc eradicarea tumorii din glanda mamară și regiunile adiacente acesteia, totuși, de multe ori, diseminarea microscopică sistemică a celulelor tumorale precede tratamentul loco-regional. Prin urmare, obiectivul primordial al tratamentului neoadjuvant și adjuvant este de a distruge sau de a reduce micro-/macrometastazele existente, astfel reducând probabilitatea diseminării loco-regionale și sistemice a CGM. De asemenea, deoarece postoperator practic este imposibil de a spune cu certitudine dacă există sau nu o diseminare micrometastatică la distanță, totuși, unele paciente sunt adesea expuse tratamentului adjuvant, chiar dacă se consideră a fi vindecate numai cu intervenție chirurgicală. Etimologic, "adjuvant" este derivat din limba latină (*adiuvare - pentru a ajuta*). Deciziile privind tactica tratamentului sistemic adjuvant sunt, în primul rând, în dependență de fenotipul tumoral, de prezența markerilor tumorali care sporesc selectarea metodelor de tratament (de exemplu ER, PR, HER-2/neu și Ki 67), apoi și de alți factori prognostici tradiționali (de exemplu, dimensiunea tumorii, implicarea ggl și stadiul bolii). Fie că este vorba de tratamentul hormonal anti-ER împotriva CGM ER+, tratamentul anti-HER-2/neu împotriva tumorilor HER-2/neu+ sau tratamentul chimioterapic ce inhibă replicarea celulară nespecifică, toate au scopul de a nimici celulele canceroase proliferative existente în organismul uman.

Mai bine de 100 de ani în urmă se știe că un rol important în apariția CGM îl are estrogenul (Beatson, 1896). CGM este aproape întotdeauna o tumoră "adultă" și apare mai frecvent la vârste mai înaintate; 80,0% dintre paciente având vârsta de peste 50 de ani la momentul diagnosticului [14]. Acest lucru se explică prin faptul că majoritatea factorilor de risc sunt într-o corelație strânsă cu cantitatea crescută de estrogen (hiperestrogenemia) la care organismul este expus pe parcursul vieții. Estrogenul este responsabil pentru stimularea proliferării și creșterii celulelor canceroase în majoritatea cazurilor de CGM, iar rolul HT este de a bloca această activitate. Astfel, pentru tumorile ER+ este indicat de a utiliza HT care blochează creșterea și diseminarea celulelor canceroase prin conjugarea cu moleculele specifice implicate în progresia tumorilor [90]. HT poate fi efectuată prin două metode: chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică) și medicamentoasă prin utilizarea agoniștilor hormonului de eliberare a hormonului gonadotrop (GnRH). În cazul în care CGM apare la o vârstă fragedă, cauza apariției este considerată unele leziuni genetice timpurii, fie datorită unei mutații moștenite, fie expunerii

îndelungate la unii agenți nocivi ce provoacă leziuni genetice, cum ar fi radiațiile (Bestiaannet E. și colab., 2018) [92].

Orientările actuale recomandă includerea HT adjuvante la majoritatea pacientelor cu CGM ER+ [86]. Astfel, 80,0% dintre pacientele cu CGM ce au fost supuse intervenției chirurgicale, primesc tratament hormonal, dintre care circa 40-70,0% obțin un beneficiu clinic evident în urma HT [85,86]. În pofida expresiei pozitive a ER și a genelor asociate acestora, circa 30,0% dintre paciente pe parcursul HT dezvoltă o rezistență la tratament și o progresare loco-regională și/sau sistemică a maladiei [87]. Din aceste considerente, heterogenitatea CGM în perioada reproductivă, evoluția clinică a maladiei și răspunsul la HT în dependență de subtipul luminal reprezintă teme actuale la diferite conferințe și congrese internaționale. Se consideră că expresia ER ar fi drept un fenomen dinamic reglat de numeroase nivele de genă, mRNA și proteine. Mai mult, există unele dovezi care demonstrează că, tumora poate evolua și prolifera atâta timp, cât cantitatea de estrogen în sângele circulant este diminuată [83]. Dovezile pentru această situație aparent contrară au fost raportate din practica clinică, unde, uneori, s-a observat stoparea progresării maladiei după întreruperea HT. Cunoașterea și studierea mai aprofundată a acestor mecanisme va conduce probabil, la dezvoltarea unui tratament specific și a unui prognostic mai bun pentru pacientele cu CGM.

Există o varietate de molecule care în structura lor chimică sunt similare cu estrogenul, având posibilitatea de conjugare cu ER din organism. Odată ce s-au conjugat, aceste molecule pot declanșa un șir de reacții fiziologice și patologice intracelulare ale estrogenului. Acestea sunt cunoscute sub denumirea de - *modulator selectiv al receptorilor de estrogen (SERM)* (Deborah F. și colab., 2011) [85]. Acest lucru este potențial util deoarece SERM-urile pot produce unele dintre efectele benefice ale estrogenului fără efectele dăunătoare, în special producția de factori de creștere. Cel mai utilizat preparat medicamentos ce se comportă în asemenea SERM-lui este TMX (Tamoxifenul) (Tamofen, Soltamox și Nolvadex), care a fost considerat tratamentul standard al CGM timp de peste 30 de ani [90]. Rolul Tamoxifenului în tratamentul CGM pentru prima dată a fost raportat în 1971 de către Cole J. și colab., fiind aprobat mai târziu în Marea Britanie în 1973 și Statele Unite - în 1977 [85]. Inițial, acesta era utilizat în tratamentul CGM în stadiile avansate. Mai multe studii au arătat că, 5 ani de tratament adjuvant cu Tamoxifen este asociat cu o reducere a ratei anuale de mortalitate de 34,0%, cu o scădere absolută a mortalității de 9,2% la 15 ani după diagnostic (Shunchao Y. și colab., 2015; Gray R. și colab., 2013) [86,88]. O perioadă îndelungată de tratament de peste 10 ani, reduce riscul de progresare și de mortalitate, comparativ cu tratamentul cu Tamoxifen numai pe o perioadă de 5 ani [88]. O meta-analiză raportată de grupul *The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group's*

(EBCTCG) a demonstrat că după o perioadă de 5 ani de tratament adjuvant cu Tamoxifen, mortalitatea anuală a CGM a diminuat cu circa o treime, iar riscul de recidivare și metastazare cu 50,0% pentru toate pacientele indiferent de vârstă și subtipul luminal. Cu toate acestea, peste o perioadă de 5 ani după finisarea tratamentului cu Tamoxifen, la aproximativ 10,0% dintre paciente s-a înregistrat o avansare a maladiei; prin urmare, cu scop de prevenire a recidivelor a fost extins tratamentul hormonal adjuvant cu Tamoxifen pentru o perioadă mai îndelungată de timp. Astfel, administrarea până la 10 ani a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de recidivare și, respectiv, diminuarea mortalității de această patologie [87]. În mod similar, un studiu efectuat de Gray R. și colab. (2013), a raportat că după administrarea tamoxifenului timp de 10 ani pacientelor cu CGM în perioada reproductivă subtipul LUM A și LUM B, s-a înregistrat o diminuare a riscului de progresare a cancerului [88]. Conform datelor lui Gluck S. și colab. (2014), Tamoxifenul scade riscul de recidivare și diminuează mortalitatea în tumorile ER+ cu circa 47,0%, un avantaj suplimentar fiind și reducerea incidenței afectării sânului controlateral [94]. Tratamentul combinat dintre Tamoxifen și supresia ovariană reduce riscul de progresare loco-regională și/sau sistemică comparativ cu administrarea de Tamoxifen de sine stătător [86]. Totuși, în pofida beneficiilor produse de Tamoxifen, conform *Austrian Breast Cancer Study Group 12 (ACCSG-12)*, există o diferență semnificativă a ratei de supraviețuire dintre grupul de paciente ce a administrat numai agoniști ai GnRH și grupul ce a administrat concomitent agoniști ai GnRH cu Tamoxifen. Astfel, pacientele ce au administrat numai agoniști ai GnRH au înregistrat o rată de supraviețuire mai înaltă (HR, 1.63; 95% CI, 1.05–1.45, P = 0.03) comparativ cu celălalt grup de paciente [87]. Conform unui studiu efectuat în Olanda în 2013 pe un lot de 6 953 femei, peste 4 000 sunt în viață astăzi datorită anume tratamentului cu Tamoxifen [88]. Deși utilizarea de durată a tamoxifenului are numeroase efecte pozitive fiind considerat "*standardul de aur*" în tratamentul CGM LUM A și LUM B, există un șir de efecte secundare asociate cu utilizarea acestuia. O revizuire amplă a efectelor secundare au fost divizate în simptome vasomotorii (bufeuri de căldură, transpirații reci, transpirații nocturne, insomnie), simptome neuro-psihice (cefalee, vertij), simptome gastro-intestinale (adaos ponderal, diaree, greață), simptome ginecologice (hemoragii vaginale, uscăciune vaginală, diminuarea libidoului), simptome musculo-scheletale (osteoporoză, mialgii, artralгии) și insuficiență cognitivă. Aceste efecte secundare au fost raportate în proporție de până la 50,0% dintre paciente [89,90]. În urma tratamentului adjuvant al CGM efectele adverse ale Tamoxifenului reprezintă de asemenea, riscul apariției cancerului endometrial și a trombozei venoase, riscul apariției complicațiilor tromboembolice asociate cu administrarea de Tamoxifen crește atunci, când este administrat concomitent cu CHT [93]. Studiul *BOLERO-2* efectuat în SUA în 2013, a demonstrat de

asemenea o scădere a densității osoase (risc relativ, 0,81; 95% CI, 0,63-1,05) la pacientele ce pe fond de tamoxifen au suferit fracturi de șold, de gambă și a coloanei vertebrale indiferent de vârstă [96]. Cancerul endometrial apărut pe fond de tamoxifen, prezintă un nivel de diferențiere diminuat, la momentul diagnosticului, fiind în mare parte în stadii avansate [97]. De asemenea, de la 2,0% până la 5,0% dintre cazuri apare sarcomul uterin, iar administrarea neregulată a Tamoxifenului este asociat cu un risc mai crescut de deces, comparativ cu pacientele responsabile [88].

În ansamblu, riscurile asociate cu administrarea de Tamoxifen sunt mai mici atunci când beneficiile sunt luate în considerație. Sunt păreri, că Tamoxifenul administrat o perioadă îndelungată de timp, are un efect cardioprotector [88]. Alte surse afirmă că tamoxifenul este asociat cu o reducere a colesterolului total și a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) (Deborah F. și colab., 2011), iar unele studii individuale au sugerat că acesta este capabil chiar de a reduce riscul de boală coronariană [85,87]. Cu toate acestea, nu au fost raportate unele efecte statistice semnificative ale acțiunii Tamoxifenului asupra sistemului cardiovascular în ceea ce privește supraviețuirea globală.

Pacientele pot să nu prezinte un efect clinic pozitiv în rezultatul HT din cauza rezistenței celulare. Tumora poate dezvolta rezistență la HT specifică, dar rămâne în continuare ER+ și dependentă de hormonul de estrogen. În acest caz, uneori, modificarea tratamentului hormonal cu un alt preparat cu un mecanism diferit de acțiune poate restabili sensibilitatea tumorală [94]. Conform unui studiu raportat de Virginia G. și colab. (2019), rezistența la HT în cazul tumorilor ER+ este determinată de hiperactivitatea fosfoinositid 3 – kinazei (PI3K); astfel, utilizarea inhibitorilor fosfoinositid 3 – kinazei (PI3K) fiind indicată în formele rezistente ale CGM [95]. Unele tumori însă, pot dezvolta o rezistență dobândită la HT prin activarea căilor receptorului factorului de creștere (GFR), conducând ulterior la exprimarea genelor "țintă" ale ER independent de nivelul de estrogen. În asemenea cazuri, combinarea HT cu preparate care vizează componente specifice ale căii GFR poate ajuta la depășirea rezistenței celulare [96]. Pacientele LUM A și LUM B ce nu prezintă semne de stabilizare sau chiar regresie a tumorii după tratamentul cu multiple preparate hormonale, sunt susceptibile de a avea nevoie de CHT pentru a controla progresia bolii. Deși, tratamentul cu citostatice reprezintă o alegere eficientă pentru tumorile cu rezistență la HT sau contraindicații pentru acesta, efectele secundare apărute și nivelul de toxicitate provocat de citostatice, s-au dovedit a fi intens exprimate [96]. Ideea utilizării CHT cu scop adjuvant a fost implementată odată cu descoperirea celulelor maligne în circuitul sangvin și în baza studiilor pe animalele de laborator. În studiul raportat de Murtuza M. și colab. (2017), administrarea adjuvantă a preparatului chimioterapic ThioTEPA (N, N', N''-

trietilenfosforamidă) după mastectomie radicală, a redus riscul de recidivă și a majorat supraviețuirea la pacientele în perioada reproductivă cu patru și mai mulți ggl loco-regionali pozitivi [97]. În mod similar, Bechelot T. și colab. (2012) au demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii pacientelor cu CGM în stadii incipiente cu ggl pozitivi după administrarea adjuvantă a preparatului Melfalan [99]. Conform acestor studii, importanța administrării CHT pentru pacientele cu tumori LUM A nu este pe deplin stabilită. Pacientele cu un risc crescut de recidivă și deces (de exemplu, tumorile în stadii avansate sau implicarea ggl) pot beneficia de asocierea CHT la HT. Acest lucru este valabil mai ales în cazul pacientelor aflate în perioada de premenopauză, datorită supresiei ovariene produsă de tratamentul cu citostatice. Pentru pacientele cu receptori hormonali pozitivi, conform *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (2014), tratamentul hormonal adjuvant este indicat indiferent de vârsta pacientei, starea ggl, funcția reproductivă, statusul HER-2/neu sau administrarea CHT adjuvante [103]. Pentru pacientele cu CGM LUM A și LUM B în stadii avansate, tratamentul hormonal este considerat a fi de primă linie. Conform liniilor directoare din partea *NCCN*, *Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO)*, *Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO)* și *Instituțiilor Canadiene*, CHT ar trebui considerată tratament de primă linie numai pentru un mic subset de paciente cu CGM LUM A și LUM B în stadii avansate, în special în cazul metastazelor la distanță cu semne de intoxicație tumorală sau când sunt dovezi clare ale rezistenței la tratamentul hormonal [101-104]. Aproximativ 20-25,0% dintre pacientele cu CGM ER/PR+ primesc CHT neoadjuvantă [100]. Liniile directoare NCCN recomandă CHT ca opțiune pentru pacientele cu subtipul LUM A și LUM B în cazurile când este o rezistență la tratamentul hormonal (fără efect clinic pozitiv după trei serii de HT) sau ca ajutor de primă linie pentru pacientele cu răspândire tumorală la distanță [103]. În mod similar, orientările *ASCO* (2019) recomandă, ca tratamentul hormonal să fie utilizat în calitate de tratament standard de primă linie pentru toate pacientele cu CGM cu receptori hormonali pozitivi, iar CHT să fie administrată numai pacientelor în stadii avansate (de ex. diseminare tumorală) sau în caz de rezistență la tratamentul hormonal administrat [101]. De aceeași părere sunt și orientările *ESMO* (2016) care recomandă HT în calitate de tratament de primă linie pentru pacientele cu receptori hormonali pozitivi, HER-2/neu negativi, indiferent de nivelul de metastazare, cu excepția cazului în care este necesar un răspuns rapid la tratament sau când există dovezi sigure despre rezistența hormonală. Orientările *ESMO* afirmă totuși că tratamentul hormonal și cel chimioterapic nu trebuie administrate concomitent [102]. Ghidurile canadiene recomandă ca vârsta, starea somatică a organismului și comorbiditățile prezente, să fie luate în considerație la selectarea tipului de tratament administrat [104].

Faptul că tratamentul hormonal, și nu cel cu citostatice, necesită a fi utilizat în calitate de tratament de primă linie pentru pacientele cu CGM avansat cu receptori hormonali pozitivi este susținut atât prin dovezi clinice, cât și de rezultatele raportate de paciente. Un sondaj efectuat pe un lot de 200 paciente din Statele Unite și alt lot format din 160 din Uniunea Europeană cu forme avansate de CGM ce au beneficiat de HT sau CHT, a constatat că pacientele care au utilizat HT au raportat un nivel al calității vieții mai bun în ceea ce privește starea generală (HRQOL; $P < 0,05$), o mai mare satisfacție în urma tratamentului administrat și amintiri mai plăcute despre reacțiile adverse suportate pe perioada tratamentului ($P < 0,001$) [99]. Alte studii, de asemenea, au relatat mai puține efecte secundare în urma tratamentului hormonal administrat (scor 0-5, $P < 0,001$) [98,100].

Odată cu aprofundarea cunoștințelor referitor la rolul HER-2/neu în proliferarea tumorală, angiogeneză și metastazare, au fost implementate noi strategii speciale de tratament pentru acest subtip luminal. Una dintre cele mai importante strategii de tratament ale tumorilor HER-2/neu pozitive o reprezintă blocarea căilor de semnalizare a HER-2/neu. Această blocare se efectuează prin utilizarea unui anticorp monoclonal umanizat - Trastuzumab (Herceptin®), care reprezintă un agent tipic pentru tratamentul tumorilor anti-HER-2/neu, înregistrându-se o utilizare pe scară largă în tratamentul CGM în ultimii circa 15 ani [105-107,110]. Câteva studii clinice masive au demonstrat că tratamentul adjuvant cu Trastuzumab la pacientele cu CGM HER-2/neu+ a determinat o reducere cu 30-50,0% a riscului relativ de progresare loco-regională sau sistemică [107,108]. Un alt studiu efectuat de Perez E. și colab. (2011), a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a ratei de supraviețuire la 4 ani al pacientelor care au primit concomitent CHT adjuvantă pe bază de antracicline și Trastuzumab [109]. Conform *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2018)*, CGM HER-2/neu+ cu implicarea ganglionilor limfatici regionali cu diametrul $> 1,0$ cm, se recomandă în general CHT și Trastuzumab, iar pentru tumorile cu ggl de 0,6-1,0 cm, este indicată CHT adjuvantă cu terapii țintite HER-2/neu în dependență de vârstă și maladiile concomitente ale pacientei. De asemenea, Paclitaxelul cu Trastuzumab, fiind bine tolerate de paciente, pot deveni pe viitor un standard pentru tratamentul CGM în stadii inițiale HER-2/neu+ [111].

Pentru subtipul triplu negativ (TN) al CGM, tratamentul cu citostatice reprezintă principală modalitate de tratament adjuvant care este indicată tumorilor începând cu diametrul $\leq 0,5$ cm sau implicarea ggl. Agenții pe bază de platină și-au demonstrat eficacitatea în tratamentul acestui subtip molecular, reprezentând chimioterapiile de bază atât pentru formele incipiente cât și pentru cele avansate. Agenții de platină, cum ar fi Cisplatina și Carboplatina, sunt agenți care acționează asupra ADN-ului celular în CGM, subtipul TN [112]. Studiul *Gepar-*

Sixto; GBG 66 (2016) a evaluat beneficiile adăugării Carboplatinei la CHT neoadjuvantă în CGM TN și HER-2/neu+ în rezultatul căruia a constatat o îmbunătățire semnificativă a răspunsului morfopatologic complet. Datorită agresivității tumorale și a rezistenței la tratament, pacientele cu acest subtip al CGM în rezultatul diferitor scheme de tratament administrate continuă să aibă o rată de supraviețuire mult mai negativă, comparativ cu alte subtipuri moleculare [113].

Deși CHT adjuvantă reduce riscul de recidivare, avansare loco-regională și/sau sistemică și îmbunătățește șansele de vindecare, aceasta prezintă și numeroase riscuri de dezvoltare a efectelor secundare, dintre care unele pot fi severe și persistente. Caracteristic pentru multe paciente în perioada reproductivă ce primesc CHT este dezvoltarea insuficienței ovariene premature (POF) și apariția menopauzei precoce. Pentru cele mai multe paciente, menstruația dispare după 1-2 serii cu citostatice sau devine neregulată timp de 2-3 ani după finisarea tratamentului. Drept indiciu de instalare a insuficienței ovariene îl reprezintă nivelul hormonului foliculostimulant (FSH) - 30 ng/litru. Pe fond de tratament cu citostatice nivelul FSH crește treptat și rămâne majorat timp de 2-5 ani, iar nivelul de estradiol (E2) și testosteron scad cu circa 60,0%, fiind urmat în consecință de scăderea libidoului și a excitabilității [114]. Astfel, pacientele ce primesc CHT adjuvantă trebuie să fie clar informate cu privire la riscul de insuficiență ovariană temporară sau permanentă (POF). În ultimii ani, tot mai mult este pus în discuție rolul GnRH în prevenirea POF pentru pacientele tratate cu CHT cu receptori hormonalni negativi [115,116]. Simptomele frecvente ale menopauzei induse postchimioterapic includ bufeuri, transpirații nocturne, uscăciune vaginală și menses neregulate. Pe parcursul CHT, două treimi dintre paciente prezintă o stare de oboseală severă. Circa 70,0% dintre paciente acuză grețuri și vomă. Alopecia este aproape universală pentru CHT pe bază de antraciline. Una dintre principalele reacții adverse în caz de CHT adjuvantă pe bază de antraciline este riscul de cardiotoxicitate, riscul potențial al sindroamelor mielodisplazice secundare și al leucemiei mieloid acute [114]. Leucopenia apare după fiecare ciclu de CHT, deși acest lucru persistă doar câteva zile și spitalizarea pe motiv de febră neutropenică este mai puțin frecventă (circa 10,0%). Reacțiile adverse frecvente observate după tratamentul cu taxani includ neuropatia (15-20,0%), mialgia și artralgia (10-15,0%) [117]. Reacțiile de hipersensibilitate imediată manifestată prin tremor ale membrelor, excitabilitate, pot să apară în timpul perfuziei cu Paclitaxel. Din ce în ce mai multe dovezi demonstrează, de asemenea, faptul că CHT adjuvantă poate avea efecte pe termen lung asupra funcției cognitive [68]. Astfel, câțiva ani de supresie hormonală a funcției ovariene este mai bine tolerată decât tratamentul cu citostatice (pe termen scurt sau lung) la pacientele aflate în perioada reproductivă subtipul LUM A și LUM B [68].

1.4. Particularitățile metodelor de supresie ovariană la pacientele cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă

Conform Cancer Statistics (2016) circa 20,0% din toate cazurile de CGM apar la femeile cu vârsta până la 50 de ani [118]. Responsabilă de eliminarea a circa 90,0% din estrogenul circulant drept cauză majoră a proliferării tumorale la pacientele în perioada reproductivă o reprezintă ovariectomia. După cum a fost menționat anterior, aceasta poate fi efectuată fie chirurgical prin abord laparoscopic sau laparotomic, fie medicamentos prin utilizarea agoniștilor GnRH. Ovariectomia, indiferent de metoda de tratament aplicată este asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6,0%, $2p=0,0007$) și a deceselor (6,3%, $2p=0,001$) pentru pacientele în perioada reproductivă (<50 ani) [121]. Pentru a înțelege cum este realizată această "oprire", este necesar de a cunoaște controlul preparatelor medicamentoase asupra producției de estrogen. Estrogenul este produs de ovare sub stimularea hormonilor gonadotropici luteinizant (LH) și FSH, eliberați de hipofiza anterioară. La rândul său, hipofiza este stimulată de GnRH, produs de hipotalamus. Preparatele medicamentoase sub formă de agoniști sintetici ai GnRH cum ar fi Goserilina (Zoladex), Buserilin și Leuprorelin blochează toți receptorii din hipofiză, devenind în rezultat insensibilă la stimularea suplimentară a hipotalamusului. Se consideră că există patru mecanisme de acțiune a agoniștilor GnRH asupra funcției ovariene: 1) starea hipoestrogenică indusă de agoniștii GnRH diminuează perfuzia sangvină în ovare; 2) mediul hipogonadotropic indus de agoniștii GnRH scade numărul foliculilor primordiali; 3) diminuarea apoptozei celulelor ovariene prin activarea receptorilor GnRH; și 4) efect protector al agonistului GnRH asupra celulelor stem din ovare [120].

Cu toate că ovariectomia chirurgicală este asociată cu numele lui Beatson (1896), totuși rolul ablației chirurgicale este cunoscut din 1882. În acel an, Thomas William Nunn a fost primul care a raportat despre cazul unei paciente cu CGM la care a observat o regresie spontană a manifestărilor clinice în decurs de 6 luni de la instalarea menopauzei, sugerând astfel o legătură directă între funcția ovariană și evoluția CGM. În 1889, Albert Schinzinger a propus efectuarea ovariectomiei chirurgicale atât ca metodă de tratament radicală, cât și cu scop profilactic împotriva recidivelor locale al CGM, acest lucru nefiind însă adoptat în practică. În 1896, George Thomas Beatson a raportat despre cazul a două paciente cu CGM inoperabil cu o perioadă îndelungată de remisiune după ovariectomie bilaterală. Acesta administra extract tiroidian înainte și după ovariectomie, crezând că acest lucru ar putea influența, de asemenea, creșterea celulelor canceroase (Beatson, 1896a, 1896b). Părerile acestor medici au fost contestate de un alt chirurg american, Stanley Boyd, care observase munca lui Beatson și cea a lui A. Pearce Gould, care au raportat un singur caz de remisiune spontană a CGM cu metastazare

sistemică după instalarea menopauzei. Acesta a raportat rezultatele a 54 de paciente după ovariectomie pe motiv de CGM, fiind primul care a inclus termenul de ovariectomie adjuvantă, în 1897. De asemenea, el a fost primul care a stabilit ipoteza despre legătura directă dintre rezultatele acestui tratament și funcția ovarelor. Boyd a observat, de asemenea, că doar o treime dintre paciente au avut beneficii de la ovariectomie și că, în majoritatea cazurilor, s-a înregistrat o recidivare sau progresare a tumorii pe parcursul a 6-12 luni. Apoi, a urmat declanșarea unei pauze îndelungate, deoarece ovariectomia a fost asociată cu o rată ridicată a mortalității, în special după introducerea ablației ovariene prin intermediul radioterapiei în anul 1905. Mai târziu, în anii 1950, Charles Huggins a reintrodus ovariectomia în asociere cu adrenalectomia ca modalitate de tratament pentru pacientele cu cancer local avansat sau metastatic [122]. Indiferent de calea de abord (laparoscopic sau laparotomic), ovariectomia reprezintă manevra hormonoterapică curentă ce reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor liberi circulanți cu circa 95,0%, concentrația restantă fiind cea cunoscută în perioada de menopauză [124]. Conform unui studiu efectuat de Cordera F. și colab. (2018), răspunsul organismului la tratamentul hormonal depinde de statusul receptorilor hormoni (ER, PR), cu rate de răspuns de 60-75,0% înregistrate în tumorile ER+, cu durata medie a răspunsului de circa 6 luni [23]. Comparativ cu ovariectomia laparotomică, cea laparoscopică reprezintă tehnică chirurgicală de elecție mult mai sigură, puțin traumatizantă, cu efect imunosupresiv mult mai redus, convalescență scurtă, cu reabilitarea postoperatorie rapidă (1-2 zile față de 8-10 zile în laparotomie) și redusă ca preț. Costul redus al intervenției chirurgicale de acest fel, respectarea riguroasă a măsurilor aseptice și ablastice reprezintă un argument important în alegerea metodei de tratament. Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a organelor cavității peritoneale și pelviene. Leziunile ovariene sau anexiale pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie. Pentru pacientele cu cancer metastatic al glandei mamare (CMGM), ovariectomia laparoscopică, reprezintă, de asemenea, o modalitate de tratament de elecție, deoarece este o tehnică minim invazivă cu o rată scăzută a complicațiilor postoperatorii (0 – 6,1%) [121]. Pacientele care posedă ER+ și PR+ la nivelul tumorii au un răspuns de circa 70,0%, în timp ce pacientele cu un singur fel de receptori pozitivi beneficiază doar în 30,0% de supresia gonadelor. Comparativ cu tumorile ER/PR+, cele cu tumori ER/PR- în mai puțin de 10,0% răspund la tratament [119]. Deși ovariectomia a fost utilizată timp îndelungat ca opțiune terapeutică de bază la pacientele premenopauzale cu receptori hormoni pozitivi, această metodă a fost în mare parte înlocuită cu supresia funcției ovariene prin intermediul GnRH. Un studiu efectuat de Jonat W. și colab. (2012), a prezentat date despre faptul că la pacientele în premenopauză cu ER+, HT cu Goserelin timp de 2 ani a produs un beneficiu statistic semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără date de

recidivare. Tot în cadrul aceluiași studiu, a fost raportată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii la pacientele cu CGM în perioada reproductivă care au primit un analog GnRH în asociere cu Tamoxifen sau CHT în comparație cu CHT administrată de sinestătător [127]. De asemenea, datele retrospective demonstrează că starea pacientelor tinere în premenopauză (cu vârsta <35 ani) LUM A și LUM B se agravează atunci când sunt tratate numai cu CHT [114]. Conform datelor raportate de *Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group (2016)*, ablația ovariană desinestătătoare aduce un beneficiu cert, contribuind la reducerea ratei anuale a recidivelor și metastazelor cu circa 25,0% și a mortalității cu 24,0% [129]. Ovariectomia în asociere cu Tamoxifenul, determină o reducere a riscului de recidivă cu $25\pm 7,0\%$ și a mortalității cu $24\pm 7,0\%$ comparativ cu pacientele fără tratament adjuvant, ameliorând astfel supraviețuirea fără boală (45,0% vs. 39,0%) și supraviețuirea generală (52,4% vs. 46,1%) [126]. Mai multe trialuri clinice au evaluat comparativ ovariectomia cu TMX vs. CHT. Datele obținute deși nu sunt uniforme, majoritatea studiilor demonstrează faptul că ovariectomia cu TMX este superioară CHT [126,128].

Un studiu bazat pe analiza nivelului hormonal, în special a estradiolului în urma tratamentului cu Leuprorelin în perioada reproductivă a evidențiat o rată de scădere a estradiolului cu circa 7,0%, valoarea acestuia fiind la limita de 30 pg/ml (110,13 pmol/L) [125]. O metaanaliză a 12 studii randomizate controlate de *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2016)*, în care au fost înscrise 2 102 paciente cu CGM în perioada reproductivă și cu stadii incipiente, a raportat o reducere relativă a riscului de recidivă și mortalitate de 25,0% la 15 ani de supraveghere în urma ovariectomiei, în comparație cu pacientele care nu au primit HT adjuvantă [129]. Ovariectomia reprezintă, de asemenea, o opțiune alternativă rezonabilă pentru pacientele cu CGM în perioada reproductivă care nu sunt candidate pentru agoniști GnRH și este, de asemenea, o procedură rentabilă în multe țări cu venituri minore [123]. În consecință, reducerea maximală a nivelului de estrogen liber în sângele circulant reprezintă o problemă majoră la momentul actual și necesită eforturi sporite pentru a determina cea mai eficientă metodă de supresie ovariană.

Suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-ovariene prin intermediul agoniștilor GnRH are ca rezultat apariția menopauzei induse cu simptome tipice de menopauză asemănător tratamentului cu citostatice (Sun J. și colab., 2014), incluzând bufeuri, cefalee, labilitate psiho-emoțională, transpirații nocturne și uscăciunea tegumentelor [128]. În plus, este și o predispoziție la demineralizarea osoasă cu riscul apariției osteoporozei sau a fracturilor osoase [130]. În cazul tratamentului cu agoniști GnRH, problemele legate de menopauză dispar odată cu finisarea HT cu restabilirea ulterioară a funcției reproductive, însă în cazul ovariectomiei chirurgicale

menopauza devine ireversibilă. Totuși, menstruația de sinestătător nu poate fi considerată drept un marker sigur pentru a reflecta funcția ovariană [131], fiind necesari și alți markeri hormonalți cum ar fi hormonul foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH), hormonul anti-mullerian, estradiolul (E2) și inhibina-A și B pentru determinarea funcției ovariene.

După cum a fost menționat anterior, la majoritatea pacientelor în urma tratamentului CHT apare menopauza care este temporară sau permanentă. Un studiu efectuat de Jonat W. și colab. (2012), a relatat că administrarea concomitentă a agoniștilor GnRH cu CHT, reduce semnificativ riscul declanșării menopauzei permanente, astfel, sporind semnificativ șansele reapariției ritmului menstrual după finisarea CHT. Pacientele cu CGM insensibili la HT pot beneficia de adăugarea agoniștilor GnRH pentru prevenirea menopauzei induse de CHT [127]. Cu toate acestea, în cadrul altor studii, beneficiul agoniștilor GnRH pentru păstrarea fertilității după CHT nu a fost dovedit [128,132]. Pe viitor, sunt necesare studii suplimentare bine concepute, de cohortă, cu o analiză mai minuțioasă a funcției ovariene, pentru a confirma efectele protectoare ale agoniștilor GnRH asupra leziunilor ovariene induse de tratamentul cu citostatice.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Cancerul glandei mamare la pacientele în perioada reproductivă tinde să aibă o evoluție biologică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil, incluzând o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate; este depistat adesea în stadii mai avansate, are o frecvență mai înaltă în faza ciclului celular S, o expresie anormală a genei P53, este hormonal-negativ (ER/PR negativ), reprezintă o supraexprimare a HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovaskulare comparativ cu pacientele mai în vârstă.
2. Activitatea receptorului de estrogen (ER) reprezintă o cale biologică complexă controlată de 17- β -estradiol (E2) care permite proliferarea, supraviețuirea, apoptoza, invazia și angiogeneza celulelor glandei mamare în caz de cancer. Mecanismul acestui proces se explică prin faptul că există căi intracelulare sigure care reglează funcția ER și care sunt corijate de estradiol (E2) sau prin căi specifice genomice și nongenomice.
3. Elaborarea combinației optime a metodelor de tratament a CGM LUM A și LUM B cu depășirea rezistenței endocrine continuă să fie un obiectiv provocator atât pentru clinicieni, cât și pentru cercetători. Supresia ovariană efectuată în combinație cu tratamentul CHT oferă un beneficiu potențial de reluare a funcției ovariene, iar în cazul formelor rezistente la HT al CGM, asocierea supresiei ovariene cu CHT are drept scop prevenirea apariției menopauzei precoce postchimioterapic.

4. Tratamentul hormonal are un rol semnificativ în ceea ce privește prevenirea recidivelor și metastazelor în stadiile incipiente, iar în stadiile avansate sporește atât durata, cât și calitatea vieții, fiind considerate drept o alternativă valoroasă față de alte metode de tratament.

2. Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare

2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică

Studiul reprezintă o analiză complexă, structurală și prospectivă a datelor clinice, anamnestice, morfopatologice și imunohistochimice a 140 de paciente cu CGM, investigate și tratate în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO), în perioada anilor 2013 - 2018.

Pentru a determina rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, numărul necesar de unități de observație s-a calculat după următoarea formulă (formula 2.1):

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_o - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

P_o = Proporția pacientelor cu CGM în perioada reproductivă la care apar recidive locale sau generale. Conform datelor bibliografice, recidive apar în mediu în 50,0% cazuri ($P_o = 0,50$)

P_1 = Proporția pacientelor cu CGM în perioada reproductivă cu ER și/sau PR+ la care se așteaptă recidive postoperatorie va fi de 25,0% ($P_1 = 0,25$);

$P = (P_o + P_1)/2 = 0,375$;

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5,0% , atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f = Proporția pacientelor care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,375 \times 0,625}{(0,50 - 0,25)^2} = 65$$

Așadar, conform formulei de calcul, în studiu este necesar de a fi incluse cel puțin 130 de paciente, divizate în două loturi: lotul de cercetare L_1 și cel de control L_o cu cel puțin 65 de paciente fiecare. În rezultatul materialului selectat, în dependență de tipul și scopul ovariectomiei, L_1 (lotul de cercetare) a fost format din 70 de paciente cu CGM în perioada

reproductivă la care s-a efectuat ovariectomia pe cale chirurgicală, fiind divizat în L_{1A} – ovariectomia efectuată pe cale laparoscopică (n=46), L_{1B} – ovariectomia efectuată pe cale laparotomică (n=24). Ulterior, L_1 a fost divizat în: L_{1C} – ovariectomia efectuată cu scop profilactic (n=45) și L_{1D} – ovariectomia efectuată cu scop paliativ (n=25). Lotul de control (L_0) a fost format din 70 de paciente cu CGM în perioada reproductivă la care ovariectomia a fost efectuată pe cale chimică și a fost divizat în: L_{0A} – ovariectomia chimică fiind efectuată cu scop profilactic (n=51) și L_{0B} – ovariectomia chimică fiind efectuată cu scop paliativ (n=19).

Pacientele incluse în studiu au fost examinate clinic și paraclinic, cu utilizarea chestionarelor individuale specifice nozologiilor cercetate conform algoritmului elaborat (Figura 2.1).

Designul studiului

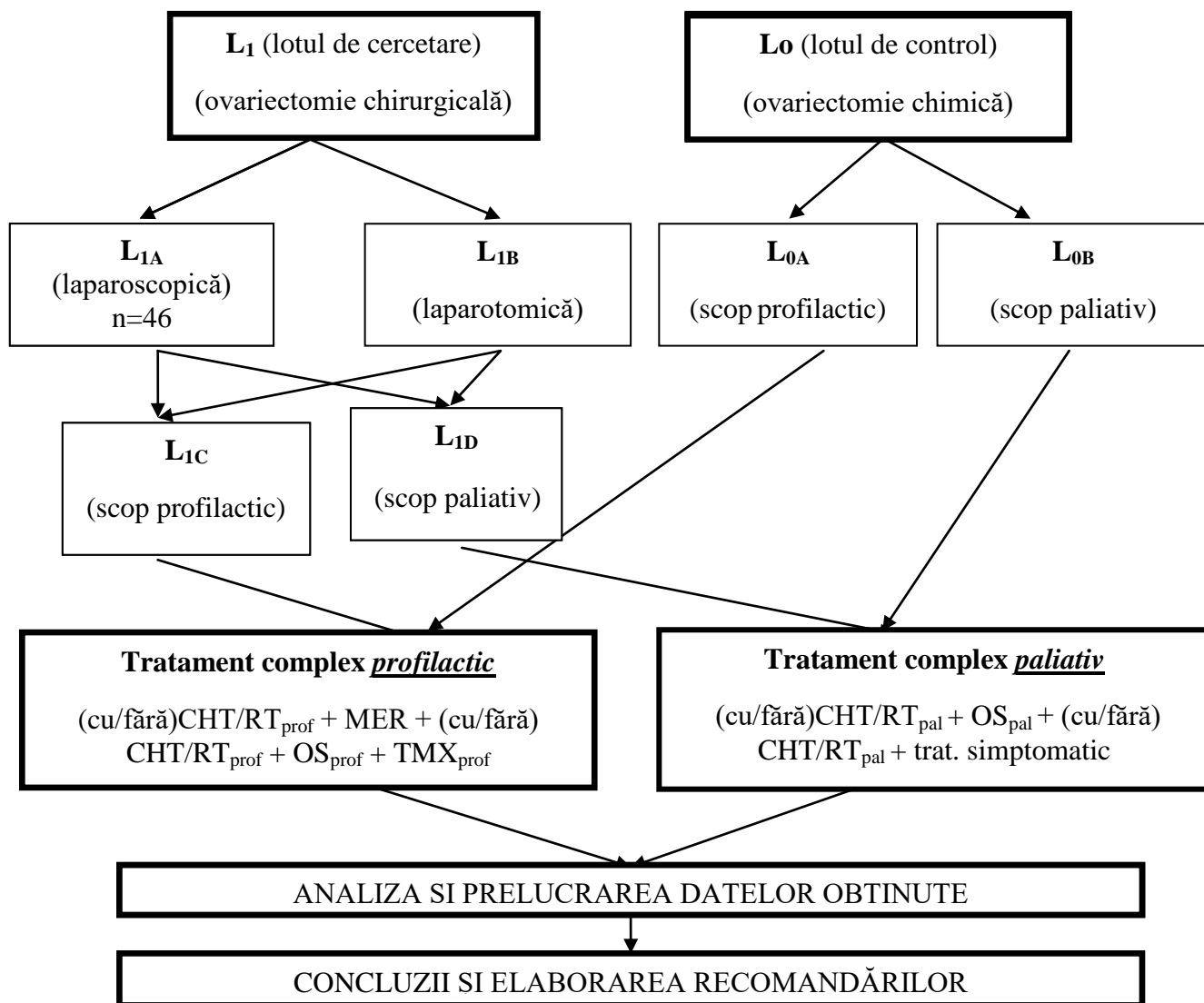


Figura 2.1 Algoritmul studiului

Limitele de vârstă au variat între 26 și 47 de ani, cu o vârstă medie a pacienților incluse în L₁ de 42,4±3,2 ani (95% ÎÎ; 39,46 – 44,71) iar în L₀ – 37,5±4,3 ani (95% ÎÎ; 34,71 – 39,42), vârstă medie a constituit – 34,52±2,7 ani. Important este menționarea faptului că incidența mai mare a CGM la paciențele în perioada reproductivă au fost între 31 și 40 de ani (n=66;47,1%) în ambele loturi. Paciențele investigate au fost repartizate conform intervalului de vârstă și lotul de studiu (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1 Repartizarea pacienților incluse în studiu conform vârstei (%)

Lotul pacienților	Intervalul de vârstă (ani)		
	26-30	31-40	41-47
L ₁ (n=70)	9 (12,8%)	34 (48,5%)	27 (38,5%)
L ₀ (n=70)	23 (32,8%)	32 (45,7%)	15 (21,4%)
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=7,806$ p=0,0052	$\chi^2=0,109$ p=0,7407	$\chi^2=4,843$ p=0,0278

Conform stadializării, majoritatea pacienților au fost cu stadiul II A și II B – 80 din 140 paciențe, ceea ce reprezintă 57,0%. Paciențele cu vârstă cuprinsă între 26-30 de ani au fost preponderent cu stadiul I și II A (n=13;59,0%) comparativ cu paciențele cu intervalul de vârstă între 41-47 de ani unde au fost întâlnite mai mult cu stadiul II B și III A (n=28; 53,7%) (p=0,231). Caracteristica demografică a lotului de studiu este prezentată în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2 Distribuția pacienților cu CGM în perioada reproductivă conform criteriului de vârstă și stadiu (%)

Vârsta (ani) \ Stadiul bolii	26-30 n=22 (15,7%)	31-40 n=66 (47,1%)	41-47 n=52 (37,1%)	Total n=140 (100%)
Stadiul I	6 (27,2%)	9 (13,6%)	8 (15,3%)	23 (16,4%)
Stadiul II A	7 (31,8%)	20 (30,3%)	12 (23,0%)	39 (27,8%)
Stadiul II B	5 (22,7%)	20 (30,3%)	16 (30,7%)	41 (29,2%)
Stadiul III A	-	8 (12,1%)	12 (23,0%)	20 (14,2%)
Stadiul III B	4 (18,1%)	9 (13,6%)	4 (7,6%)	17 (12,1%)

Atât în L₁ cât și în L₀, au fost incluse paciențe preponderent cu stadiul IIA și IIB. Ponderea pacienților din L₁ nu a fost statistic semnificativ mai mare decât a pacienților din L₀: n=42 vs. n=38, respectiv (p=0,403) (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3 Repartizarea pacienților incluse în studiu conform stadiului maladiei (%)

Stadiul bolii \ Lotul de studiu	Stadiul I (n=23)	Stadiul II A (n=39)	Stadiul II B (n=41)	Stadiul III A (n=20)	Stadiul III B (n=17)
L ₁ (n=70)	14 (20,0%)	23 (32,8%)	19 (27,1%)	8 (11,4%)	6 (8,5%)
L ₀ (n=70)	9 (12,8%)	16 (22,8%)	22 (31,4%)	12 (17,1%)	11 (15,7%)
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=1,1314$ p=0,2517	$\chi^2=1,731$ p=0,1882	$\chi^2=0,310$ p=0,5774	$\chi^2=0,310$ p=0,3364	$\chi^2=1,694$ p=0,1931

Ovariectomia, indiferent de metoda utilizată, a fost efectuată în conformitate cu subtipurile moleculare ale CGM cunoscute de circa 2 decenii când doi savanți francezi Perou și Sorlie au propus terminologia de "Clasificare moleculară" a CGM în anii 2000 [133]. În anul 2015, la *St. Gallen international expert consensus* a fost adoptată o clasificare moleculară curentă ce divide CGM în 5 subtipuri moleculare în dependență de ER, PR, HER-2/neu, Ki-67, epidermal growth factor receptor (EGFR) și citokeratinele bazale (CK14 și CK5/6, etc). Astfel, a fost definit subtipul LUM A cele cu ER+, PR \geq 20%, HER-2/neu- și Ki67 <14%; subtipul LUM B *HER-2/neu-* cele cu ER+, HER-2/neu- , Ki67 \geq 20% și PR- sau <20%; subtipul LUM B *HER-2/neu+* - cele cu ER+, HER-2/neu+, orice Ki67 și orice PR; subtipul HER-2/neu+ (non-luminal) - cu HER-2/neu+, ER- și PR-; subtipul triplu negativ (TNBC) - tumorile cu ER, PR și HER-2/neu-; subtipul normal-like - tumorile cu ER, PR și HER-2/neu-, însă EGFR și CK 5/6+ [84] (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4 **Clasificarea moleculară a CGM (conform *St. Gallen international expert consensus, 2015*)**

Subtipul molecular	Profilul imunohistochimic
Luminal A	ER+ și/sau PR \geq 20%, HER-2/neu- și Ki-67 <14% (negativ)
Luminal B	ER+, orice PR, HER-2/neu+ și orice Ki-67
	ER+ și/sau PR- <20%, HER-2/neu- și o expresie înaltă Ki-67 \geq 20% (pozitiv)
HER-2/neu +	ER-, PR-, HER-2/neu+
TNBC (triplu negativ)/basal-like	ER-,PR-, HER-2/neu-
Normal-like	ER-,PR-, HER-2/neu-, EGFR+, CK 5/6+

Subtipul luminal A a fost înregistrat la 74 de paciente (52,8%), în L₁ și în Lo fiind incluse câte 42 și respectiv 32 paciente, iar cu subtipul luminal B, au fost incluse 66 paciente (47,1%), majoritatea fiind din lotul de control (38 vs. 28). Pacientele cu subtipul HER-2/neu+, triplu negativ și normal-like nu au fost incluse în studiu deoarece nu corespund criteriilor de includere și excludere enumerate mai jos.

Criterii de includere în studiu

- paciente cu CGM în perioada reproductivă;
- cu ER+ și/sau PR+ și HER-2/neu -;
- fără contraindicații către ovariectomia chimică sau chirurgicală;
- acordul în scris al pacientei.

Criterii de excludere din studiu

- perioada de menopauză (vârsta peste 50 de ani);
- cu ER- , PR- și HER-2/neu intens pozitiv;
- pacientele care au contraindicații către metodele de tratament folosite în cercetare;
- refuzul în scris al pacientei de a participa în studiu.

În scopul procesării statistice au fost elaborate chestionare speciale în care au fost codificate și prelucrate datele ce țin de informația personală, diagnostic, stadializare, metodele de tratament efectuate, investigațiile morfologice și imunohistochimice, instrumentale, etc.

Pacientele au fost incluse în studiu numai după semnarea acordului informat. Drept sursă principală de informație despre parametrii studiați au servit observațiile asupra pacientelor, fișele medicale din secțiile mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică, precum și din cabinetele de profil din cadrul CCD IO.

2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor

Totalitatea metodelor de cercetare au inclus: examinarea clinică, aprecierea pre- și postoperatorie a nivelului de estrogen (estradiol) în sânge, markerii tumorali CA 125, trepanobiopsia preoperatorie și examenul histologic și imunohistochimic al tumorii primare cu scop de depistare a prezenței ER+ și PR+, examinarea instrumentală (USG organelor interne, radiografia organelor cutiei toracice, TC, RMN, scintigrafia scheletului în regim "corp integru", ș.a.) pentru aprecierea răspândirii procesului malign. Investigațiile standarde ale pacientelor lotului de studiu au fost efectuate în laboratoarele: biochimic, morfologia tumorilor, secțiile tomografie computerizată și ecografie, radioimagică ale IMSP Institutul Oncologic.

Metodele de studiu. Au fost incluse anamnestical, studierea fișelor medicale a pacientelor internate în staționar și a fișelor medicale a bolnavilor din ambulator, studierea protocoalelor intervențiilor chirurgicale, studierea rezultatelor histologice și a celor imunohistochimice, a mamografiilor, examenului ultrasonor, radiogramelor, scintigrafiilor osoase, TC și a altor surse portabile de informație. Toate pacientele au beneficiat de un set de investigații complexe.

Metodele de investigații pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului de CGM și aprecierea extinderii procesului tumoral (clinică, instrumentală, citologică, morfologică, etc.)

Metode de laborator:

- ✓ Hemoleucograma și aprecierea VSH-ului a fost efectuată cu ajutorul analizatorului hematologic PCE 210;
- ✓ Analiza nivelului de estradiol și progesteron în serul sangvin și a markerilor tumorali CA 125 a fost efectuată în laboratorul imunogenetic al IMSP IO, utilizându-se metoda imunoenzematică (ELISA) și seturi de teste standard;
- ✓ Concentrația fibrinogenului a fost determinată prin cantitatea de fibrină formată la coagularea plasmei de către surplusul de calciu;

- ✓ Protrombina s-a apreciat după timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite în prezența unei cantități optime de calciu și a surplusului de tromboplastină tisulară;
- ✓ Analiza biochimică a sângelui a fost efectuată cu ajutorul reactivului de diagnostic "in vitro" ELITech;
- ✓ Analiza generală a urinei a fost efectuată după metoda standard;

Metode instrumentale:

- ✓ Mamografia în 2 proiecții;
- ✓ Radiografia organelor cutiei toracice;
- ✓ USG glandelor mamare și a ganglionilor limfatici loco-regionali, glandei tiroide, a organelor cavității abdominale și a bazinului mic cu aparatul Philips EnVisor HD7XE (Philips, Germania). La pacientele incluse în studiu examenul ecografic a caracterizat ecogenitatea formațiunilor tumorale și omogenitatea lor, precum și caracteristicile conturului tumoral.
- ✓ Scintigrafia scheletului în regim "corp-integru";
- ✓ Tomografia computerizată sau tomografia prin Rezonanță Magnetică Nucleară (la necesitate).

Examenul citologic și morfopatologic a materialului prelevat

Investigațiile citologice pentru confirmarea diagnosticului de CGM au fost efectuate în cadrul Laboratorului științific citologie al IMSP IO, pregătind frotiuri prin puncția fină-aspirativă, trepanobiopsia tumorii și a ganglionilor limfatici regionali cu fixarea și colorarea prin metode standard.

Confirmarea caracterului morfopatologic al tumorii primare și starea ganglionilor limfatici regionali, precum și examinarea ovarelor în rezultatul ovariectomiei a fost efectuată în cadrul Laboratorului morfopatologic al IMSP IO. În scopul cercetărilor morfopatologice, fragmentele de țesut au fost fixate în soluție de 10% formalină neutră tamponată, iar secțiunile transversale au fost colorate cu hematoxilină și eozină. Particularitățile morfologice ale tumorilor au fost evaluate în baza totalității caracteristicilor macro- și microscopice precum: dimensiunea, tipul histologic, gradul de diferențiere, celularitate, gradul de atipie celulară și nucleară, a indicelui mitotic, prezența/absența zonelor de necroză tumorală, invazia capsulei tumorale și a țesuturilor adiacente, forma de creștere. La descrierea dimensiunii tumorii s-a ales dimensiunea maximă din 3 măsurate.

Investigația profilului imunohistochimic al tumorilor maligne.

Investigația profilului imunohistochimic a fost efectuată în laboratorul morfopatologic al IMSP IO. Reacțiile imunohistochimice s-au realizat pe 7 secțiuni de 4 micrometri obținute din

blocurile incluse în parafină, care au fost aplicate pe lame de sticlă pretratate cu polilizină sau încărcate electric, care au utilizat un panel bogat de anticorpi.

Procesarea tisulară:

Specimenele, tumora primară și metastaza limfonodală au fost plasate într-o casetă și ulterior procesate în condiții identice: fixate în formalină tamponată de 10% timp de 24 - 48 ore și incluse în parafină conform unui protocol special. Pentru investigațiile histopatologice de rutină secțiunile de țesut de 4-6 μm grosime au fost aplicate pe lame cu polilizină, au fost colorate cu hematoxilina și eozină și apoi incluse în termostat la 37°C timp de 6 ore sau la temperatura camerei timp de 12 ore. S-a utilizat metoda de lucru indirectă în doi timpi, folosind tehnica *EnVision* de amplificare polimerică. Metoda se bazează pe utilizarea unui anticorp secundar marcat, acesta având specificitate împotriva anticorpului primar nemarcat, atașat antigenului tisular și care devine la rândul său un antigen. Procedura de lucru *LSAB HRP* presupune parcurgerea următorilor timpi: incubare cu Ac primar, incubare cu Ac secundar biotinitat, incubare cu streptavidina conjugată.

Criteriile de excludere utilizate în studiul imunohistochimic au fost reprezentate de existența zonelor de necroză și/sau ale ulcerățiilor extensive la nivel tumoral. Pentru evitarea interpretărilor false privitor la procesarea tisulară, speciamele (tumora primară și ganglionii limfatici) aceluiași caz au fost incluse într-un singur bloc de parafină, iar secțiunile ulterior colorate - pe aceeași lamă histologică. Metastazele din ganglionii limfatici au fost confirmate imunohistochimic cu un cocktail de citokeratine *AE1/AE3*. Suplimentar, secțiunile au fost colorate cu 5 anticorpi monoclonali utilizând tehnici imunohistochimice de rutină. Toate etapele imunohistochimice au fost efectuate automat prin utilizarea autostainer-ului *Leica bond-Max* (*Leica biosystems, Newcastle UponTyne, UK*). Contracolorarea nucleelor s-a efectuat cu hematoxilina modificată.

Rezultatul reacțiilor imunohistochimice constă în vizualizarea antigenilor investigați cu ajutorul cromogenului DAB, care determină un precipitat brun nuclear. În studiul imunohistochimic efectuat am fost utilizați anticorpi concentrați, produși de firma DAKO Cytomation, Danemarca (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5 Anticorpii monoclonali utilizați pentru determinarea RE și RP

Antigen	Clona	Specificitate	Producător	Diluție
RE	1D5	Receptor nuclear pentru Estrogen	Neomarkers	1:100
RP	1A6	Receptor nuclear pentru Progesteron	Neomarkers	1:25
HER-2/neu	Poli	Proteina membranaară a genei HER-2/neu	DAKO	1:250

Anticorprii primari utilizați pentru RE și RP au fost: anticorprii monoclonali *anti-Human Estrogen Receptor clona 1D5*, anticorprii monoclonali anti-PR clona PR 1A6, produși de firma Dako Cytomation – Danemarca. În scop de control negativ au fost utilizate reactivele *DAKO Universal Negative Control*, iar anticorprii folosiți au fost furnizați în stare deja preparată. Pentru control negativ extern (RE, RP) s-au utilizat secțiuni de la aceleași cazuri, tratate cu soluție de control în locul anticorpului, iar pentru controlul pozitiv extern (RE, RP) - țesutul glandular mamar normal. În cazul receptorilor hormonal, pattern-ul celular de colorare a fost cel nuclear. A fost utilizat sistemul semicantitativ de evaluare *Allred* (Tabelul 2.6) ținând cont de numărul de nuclee pozitive și intensitatea colorației, notat de la 0 la 3 (negativ, slab, moderat și intens).

Tabelul 2.6 Evaluarea semicantitativă a expresiei nucleare a RE, RP în raport cu scorul Allred

Scorul numeric (PS)	Scor de intensitate (IS)
1 = <1% nuclee pozitive	1 = slab pozitiv
2 = 1-10% nuclee pozitive	2 = moderat pozitiv
S3 = 11-33% nuclee pozitive	3 = intens pozitiv
4 = 34-66% nuclee pozitive	
5 = 67-100% nuclee pozitive	

Pentru evaluarea rezultatelor imunohistochemice în urma marcajului pentru RE și RP a fost luat în considerație numai indicii marcajului nuclear. Comparând cu datele literaturii, pentru studiu s-a utilizat o valoare prag de 10% celule tumorale pozitive, fără a ține cont de intensitatea reacției.

Pentru interpretarea rezultatelor imunomarcajului HER-2/neu s-au folosit criteriile recomandate de ASCO în 2019 [101] (Tabelul 2.7). Pentru stabilirea scorului HER-2/neu s-a cuantificat numai pe componenta invazivă, deoarece componenta *in situ* (eventual prezentă pe preparat) nu se evaluează.

Tabelul 2.7 Criteriile de interpretare a imunomarcajului la HER-2/neu (ASCO, 2019)

Criterii de interpretare	Scor	Categoria
Nu există marcaj membranar (0) sau marcaj membranar slab, incomplet (1+) în orice % de celulele tumorale	0-1	Negativ
Marcaj membranar complet, cu intensitate maximă (chicken-wire pattern) în ≤30% din celulele tumorale. Marcaj membranar complet, heterogen, slab sau moderat în cel puțin 10% din celulele tumorale	2+	Echivoc
Marcaj membranar complet, omogen, cu intensitate maximă (chicken-wire pattern) în >30% din celulele tumorale.	3+	Pozitiv

Ulterior, s-a analizat expresia receptorilor hormonal – RE, RP și a HER-2/neu prin încadrarea lor în grupuri cu imunofenotip specific, care au fost raportate la clasificarea

moleculară în funcție de parametrii clinico-morfologici evaluați în studiu, cu accent pe cei cu valoare prognostică dovedită. Clasificarea moleculară a cazurilor selectate s-a realizat prin tehnica imunohistochimică pe baza datelor din literatura de specialitate [132, 140].

Ovariectomia laparoscopică a fost efectuată cu aparatul Olympus GIF-H180 și Olympus GIF-H185 (Olympus, Germania) cu captarea imaginilor video și înregistrarea pe suporturi portabile de informație. Preventiv pacienta fiind culcată pe masa de operație în decubit dorsal, în poziție Trendelenburg de 20°-30°. Chirurgul este așezat de partea contralaterală ovarului necesar de înlăturat, iar asistentul de partea leziunii. După instalarea pneumoperitoneului cu ajutorul acului Veress, inserția troacărului scopic se face supraombilical. Al doilea troacar de 12 mm, cel de lucru, se inserează la marginea dreaptă a mușchiului drept abdominal, la 4-5 cm de simfiza pubiană. Celălalt troacar, de 5 mm se plasează la marginea stângă a mușchiului drept abdominal, la același nivel cu troacărul de 12 mm. Cu ajutorul unei pense de prehensiune introdusă prin troacărul din fosa ileacă contralaterală, pune în tensiune mezoovarul. Apoi cu ajutorul cârligului electrod se incizează mezoul până când apare artera ovariană. Aceasta se secționează între clipuri și apoi se continuă incizia pe mezou până când ovarul este complet eliberat. Ulterior, secționarea se efectuează cu ajutorul staplerului Endo-GIA de 30 mm, aplicându-se patru rânduri de agrafe paralele pe mezoovar. Apoi între aceste șiruri s-a secționat mezoovarul cu înlăturarea ovarului prin troacărul de 12 mm. Aceeași tehnică s-a aplicat și pentru ovarul controlateral.

Ovariectomia laparotomică a fost efectuată prin incizie orizontală inferioară. După efectuarea accesului către ovare cu ajutorul depărtătoarelor abdominale și ligăturarea arterei ovariene, cu ajutorul cuțitului electric s-au excizat și înlăturat ovarele bilateral.

Ovariectomia chimică a fost efectuată utilizând agoniști ai GnRH ce inhibă secreția LH și FSH la nivel hipofizar, așa ca **Lucrin Depot 3,75 mg** (substanța activă – leuprorelina) produs de *Abbott Laboratories S.A., Avenida de Burgos 91, 28050 Madrid, Spania* cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile timp de 2 ani; **Dipheriline 3,75 mg** (substanța activă – triptorelina) produs de *Ipsen Pharma Biotech, Parc d'Activites du Plateau de Signes CD No. 402-83870 Signes, Franța* cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile pe o perioadă de 2 ani; **Zoladex 3,6 mg** (substanța activă – acetat de goserelină) produs de *AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 102NA, Marea Britanie* cu administrare subcutană în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 de zile pe parcursul unei perioade de 2 ani; **10,8 mg** cu administrare subcutană la fiecare 12 săptămâni (Tabelul 2.8)

Tabelul 2.8 HT adjuvantă pentru pacientele cu CGM în perioada reproductivă

Compus	Doza (mg)	Interval de timp	Durata
Agoniști GnRH	3,6/3,75	Ziua 1 (la 28 zile)	2 ani
	10,8/37,5	Ziua 1 (la 3 luni)	2 ani
Tamoxifen	20	Zilnic	5 ani
Ovariectomia	Laparoscopică	Unică	Pe viață
	Laparotomică	Unică	Pe viață

Tratamentul chimioterapic neoadjuvant cât și cel adjuvant a fost efectuat conform protocoalelor clinice de CHT pentru CGM HER-2/neu – recomandate și discutate în cadrul ESMO (2015/2017), precum și în PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) [134-136] (Tabelul 2.9).

Tabelul 2.9 Protocoalele de chimioterapie în cancerul glandei mamare HER-2/neu -

Schema	Doza	Metoda de administrare	Timpul administrării
CMF (I.V.) "standart"			
Ciclofosamidă	600 mg/m ²	I.V.	Zilele 1, 8
Metotrexat	40 mg/m ²	I.V.	Zilele 1, 8
5-Floururacil	600 mg/m ²	I.V.	Zilele 1, 8
Se repetă la fiecare 4 săptămâni (6 cicluri)			
AC			
Ciclofosamidă	600 mg/m ²	I.V.	Ziua 1 (+ ziua 8)
Adriamicin (doxorubicin)	60 mg/m ²	I.V.	Ziua 1
Se repetă la fiecare 3 săptămâni (4 cicluri)			
CAF 40 (50,100)			
Ciclofosamidă	400 (500,1000) mg/m ²	I.V.	Ziua 1
Adriamicin (doxorubicin)	40 (50,100) mg/m ²	I.V.	Ziua 1
5-Floururacil	400 (500,1000) mg/m ²	I.V.	Zilele 1,8
Se repetă la fiecare 4 săptămâni (6 cicluri)			
FEC 100 (90)			
Ciclofosamidă	500 mg/m ²	I.V.	Ziua 1
Epirubicină	100 (90) mg/m ²	I.V.	Zilele 1,8
5-Floururacil	500 mg/m ²	I.V.	Zilele 1,8
Se repetă la fiecare 3 săptămâni (6 cicluri)			

Secvențierea tratamentului chimioterapic în CGM este redat în tabelul 2.10.

Tabelul 2.10 Secvențierea tratamentului chimioterapic în CGM HER-2/neu -

Regim	Nr. Cicluri
AC, EC	4-6
FAC, FEC	4-6
CAF, CAF ₂	4-6
CMF,CMF ₂	6
AC (EC) → Paclitaxel	4 → 4
AC (EC) → Docetaxel	4 → 4
AC (EC) → Paclitaxel	4 → 12 (fiecare săptămână)
AC (EC) → (Docetaxel + Carboplatin AUC 6)	4 → 4
AC (EC) → (Paclitaxel + Carboplatin AUC 2)	4 → 12 (fiecare săptămână)
Docetaxel + Cyclophosphamide	4

2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute

Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute în studiul efectuat au fost folosite metoda interviuării standard, metodele de analiză matematică și statistică, utilizând indicatorii relativi, media aritmetică și marja de eroare a acesteia, precum și metoda Kaplan-Meier.

Rezultatele evaluărilor cantitative ale valorilor parametrilor investigați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective, evaluând mediile aritmetice și erorile acestora. Ținând cont de prezența grupelor cu mai multe tipuri ale variabilelor (nominale și scalare), pentru prelucrarea statistică au fost utilizate două variante de prelucrare corelativă:

1. în cazul când ambele variabile au corespuns tipului nominal s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost verificat cu ajutorul criteriului χ^2 ;
2. în cazul când una din variabile a corespuns tipului nominal, iar alta tipului scalar, atunci, conform datelor variabilei de tip nominal, grupul a fost separat în subgrupuri cu cercetare inițială a valorilor tip scalar după metoda t-Student și analizei dispersiei.

Datele obținute în rezultatul investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență al relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație r .

Coeficientul corelării demonstrează puterea și direcția dependenței liniare a două valori, el se află în limitele -1 și $+1$ și corespunde valorilor -1 sau $+1$ doar în acel caz, când valorile \mathbf{z} și \mathbf{h} au dependență liniară, adică pentru unele constante \mathbf{a} și \mathbf{b} se efectuează ecuația $\mathbf{z}=(\mathbf{a}+\mathbf{b}) \times \mathbf{h}$. În cazul când constanta \mathbf{b} este pozitivă coeficientul este egal $+1$ și -1 – când este negativă. În așa fel, valorile r de $0,3-0,4$ se consideră a avea o corelație slabă, valorile situate în intervalul $0,3-0,7$ atestă o corelație medie, cele de peste $0,7$ – o relație corelativă remarcabilă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și a coloanelor s-a folosit criteriul KSI^2 (χ^2). Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul *t-Student*.

Pentru valorile nonparametrice au fost calculați coeficienții de corelare nonparametrică *Spearman*, *Kendall tau*, *gamma (Rr)*. Analiza *Box-Plot* permite reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației standard pentru fiecare variabilă.

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul clinician. Analiza clusteriană, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine/deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură

statistică multidimensională care implică colectarea datelor și repartitia acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda *Ward*. Analiza clusteriană s-a efectuat în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere al valorilor după principiul dependenței și influenței unuia asupra altuia.

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartitia obiectelor în spațiul n-metric tridimensional.

Analiza factorială corelațională *ANOVA* stabilește gradul de interacțiune între factori și ponderea procentuală a diferitor factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent). Acest test are avantajul că poate compara în același timp valorile mai multor loturi, în timp ce testul *t-Student* nu poate face acest lucru. Măsurătorile se fac pe mai multe loturi pe care programăm să le comparăm din punct de vedere al valorilor și interdependenței lor. Rezultatele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0,05$. Prognozarea supraviețuirii și dezvoltării complicațiilor a fost calculată prin metoda Kaplan-Meier, utilizând testul log-rank și Hazard Plots. Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul IBM/PC, utilizând softurile de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Grupul de studiu cuprinde un număr suficient și reprezentativ de paciente cu CGM în perioada reproductivă subtipul LUM A și LUM B ce au fost supuse ovariectomiei (chirurgicală sau chimică), calculat conform formulei pentru studii de cohortă.
2. n studiu au fost utilizate metode științifice logistice, așa ca analiza și sinteza, deducția și inducția, care au fost utilizate pentru reviu literaturii de specialitate și pentru formularea concluziilor. Pentru selectarea pacientelor incluse în studiu s-au utilizat criteriile de includere și excludere.
3. Din punct de vedere etic studiul nu a inclus elemente de experimentare umană. Având în vedere prezența în studiu a indicilor cu mai multe variate (nominale și scalare), datele statistice au fost prelucrate separat.
4. Cercetarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne și a softului general-acceptat de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. Avantajele ovariectomiei în tratamentul complex al cancerului glandei mamare

3.1 Determinarea indicațiilor de supresie ovariană conform statusului hormonal al pacientelor cu cancer al glandei mamare

Este bine cunoscut faptul că tumorile glandei mamare sunt, de fapt, tumori hormonal dependente, astfel, în cazul pacientelor aflate în fazele reproductive sau perimenopauzale, este necesar de a reduce maximal acțiunea estrogenilor asupra celulelor maligne, fie prin blocarea producției acestora, sau prin reducerea numărului de estrogeni liberi circulanți. Pentru a obține rezultate pozitive în urma tratamentului, pe lângă necesitatea diminuării nivelului de estradiol prin supresia ovariană (OS), este foarte importantă și determinarea profilului imunohistochimic (IHC). În lotul de studiu, determinarea profilului imunohistochimic prin trepanobiopsie a fost efectuat în 56 de cazuri preoperator, ceea ce constituie 40,0% și în 84 – postoperator (60,0%) ($p=0,0487$). Preoperator a fost determinat la 32 de paciente (57,1%) din L₁ vs. 24 (42,8%) din L₀ ($p=0,0406$), comparativ cu determinarea postoperatorie unde a fost înregistrată o pondere statistic semnificativă în L₀ vs. L₁ – 48(57,1%) vs. 36(42,8%) ($p=0,0501$) (Figura 3.1).

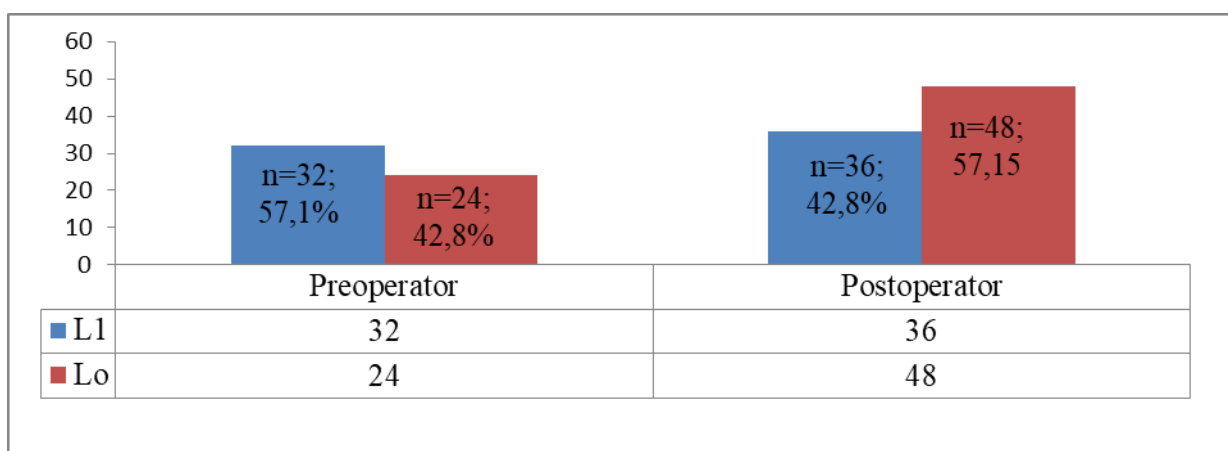


Figura 3.1 Repartiția pacientelor conform timpului efectuării analizei IHC (%)

Conform datelor de la ESMO (2017), se consideră hormonal sensibile tumorile cu un nivel al ER/PR>10%. Datele care indică lipsa de răspuns la HT includ nivelul redus al ER (<10%), absența RP, precum și supraexpresia HER-2/neu+[135].

În baza datelor ESMO din 2015 și 2017 [134,135], circa 70,0% dintre paciente în perioada reproductivă sunt LUM A și B, astfel, în dependență de subtipurile moleculare, în studiu au fost incluse paciente cu subtipul luminal A – 74, ceea ce constituie 52,8%, dintre care în L₁ - 42 paciente (56,7%) iar în L₀ – 32 (43,2%) ($\chi^2=2,533$, $p=0,1155$). Din totalul de 66 paciente (47,1%) cu subtipul LUM B, în L₁ au fost incluse 28 (42,4%) iar în L₀ – 38 paciente

(57,5%) ($\chi^2=3,169$, $p=0,0750$), neînregistrându-se o pondere statistic semnificativă în dependență de subtipul luminal în ambele loturi de studiu (Tabelul 3.1)

Tabelul 3.1 Repartiția pacienților conform subtipurilor luminale (%)

Subtip luminal Lot de studiu	LUM A (n=74; 52,8%)		LUM B (n=66; 47,1%)	
	c.a.	%	c.a.	%
L ₁	42	(56,7%)	28	(42,4%)
L ₀	32	(43,2%)	38	(57,5%)
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=2,533$ $p=0,115574$		$\chi^2=3,169$ $p=0,075066$	

Conform datelor lui Loi S. și colab. (2018), tumorile ER/PR simultan pozitive prezintă rezultate satisfăcătoare în urma tratamentului hormonal în circa 75,0% [75]. Pe de altă parte, totuși o treime din cazurile de tumori ER+ și PR- de asemenea prezintă o rată de răspuns pozitiv în urma tratamentului hormonal administrat [137]. Rezultate pozitive sunt obținute datorită HT de linia I și a II-a (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2 Consecutivitatea administrării HT la pacientele în perioada reproductivă

Consecutivitatea HT	Tipul HT
I linie	Ovariectomie chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică) (n=70) Agoniști GnRH (n=70)
II linie	Antistrogeni (TMX) (n=140)

Reamintim că supresia ovariană a fost efectuată prin 2 metode – în L₁ prin ovariectomie chirurgicală, iar în L₀ – chimică. Ovariectomia chirurgicală în 46 de cazuri a fost efectuată laparoscopic, ceea ce constituie 65,7%, iar în 24 de cazuri – pe cale laparotomică, ceea ce constituie 34,2% ($p=0,001$). Din totalul de 70 de paciente din L₁, în 25 cazuri (35,7%) – ovariectomia a fost efectuată cu scop paliativ pentru pacientele cu semne de avansare loco-regională și/sau la distanță (oase, ovare), în restul 45 de cazuri, ceea ce constituie 64,2% a fost efectuată cu scop profilactic. În acest lot au fost incluse pacientele cu menținerea majorată a nivelului de estradiol în sângele periferic postCHT, cu contraindicații pentru tratament CHT (ulcer gastric, hepatita virală B sau C, tiroidită autoimună), maladii concomitente (miom uterin), precum și refuzul pacientei la alte metode de tratament ($p=0,0001$). În L₀ – cu scop profilactic, ovariectomia chimică a fost administrată în 51 de cazuri (72,8%), în restul 19 cazuri ceea ce reprezintă 27,1% fiind efectuată cu scop paliativ pentru pacientele cu procese avansate ($p=0,0001$).

Conform datelor lui Froyd H. și colab. (2011), carcinomul ductal invaziv se determină la circa 75,0% dintre pacientele aflate în perioada reproductivă, urmat de forma lobular invazivă cu o incidență de 10,0%, restul formelor histologice (medular, tubular, papilar, mucinos) revenindu-

le câte 2-3% [74]. În studiu, conform datelor din literatura de specialitate, a predominat forma de carcinom ductal invaziv cu o rată de 69,2% (n=97), urmată de carcinomul lobular invaziv cu 19,2% (n=27) (p=0,0001), formelor mixte, mucinos și medular revenindu-le în medie circa 11,4%. În L₁, comparativ cu L₀, a predominat forma de carcinom ductal invaziv cu 52 de cazuri (74,2%) vs. 45 (64,2%), fără o pondere statistic semnificativă, respectiv $\chi^2=1,630$, p=0,2016. (Tabelul 3.3)

Tabelul 3.3 Incidența formelor morfologice ale CGM conform lotului de studiu (%)

Forma morfologică Lot de studiu	Carcinom ductal invaziv n=97 (69,2%)		Carcinom lobular invaziv n=27 (19,2%)		Altele n=16 (11,4%)	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
L ₁	52	74,2%	10	14,2%	5	7,1%
L ₀	45	64,2%	17	24,2%	11	15,7%
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=1,630$ p=0,2016		$\chi^2=2,240$ p=0,1345		$\chi^2=2,545$ p=0,1107	

Subtipul LUM A a fost determinat predominant în formele ductal invazive la 52 din 97 paciente, ceea ce constituie 53,6%, comparativ cu subtipul LUM B, ce a reprezentat o incidență maximă în forma de carcinom lobular invaziv cu o frecvență de 59,2% cazuri (n=16 din 27) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4 Repartizarea pacientelor conform tipului morfologic al CGM și subtipul luminal (%)

Forma morfologică	Subtipul luminal		LUM A		LUM B	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Invaziv ductal	97	69,2%	52	53,6%	45	46,4%
Invaziv lobular	27	19,2%	11	40,7%	16	59,2%
Altele	16	11,4%	11	14,8%	5	7,5%
Total	140 (100%)		74 (52,8%)		66 (47,1%)	

Determinarea tacticii de tratament este multifactorială, în dependență de profilul imunohistochimic al tumorii, comorbiditățile prezente, rezultatele tratamentului administrat anterior, indicațiilor și contraindicațiilor prezente, desigur, și acordul pacientei pentru metoda de tratament selectată.

Această analiză cumulativă a datelor obținute a stabilit că metoda de elecție în tratamentul complex al pacientelor cu CGM hormonodependent tip LUM A sau B, este ovariectomia chirurgicală, aceasta înlăturând în proporție de 90,0% volumul de estrogeni liberi circulanți, prioritate având totuși înlăturarea definitivă a ovarelor pe cale laparoscopică cu descrierea ulterioară a avantajelor acestei metode. Supresia ovariană pe cale chimică reprezintă o metodă alternativă de tratament pentru pacientele tinere cu dorința de păstrare a funcției reproductive. Astfel, în viitor, utilizarea mai largă a metodelor de supresie ovariană în

dependență de subtipul luminal, ar duce la creșterea supraviețuirii pacientelor cu CGM în perioada reproductivă din Republica Moldova.

3.2. Rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a procesului de metastazare loco-regională și/sau la distanță

Tratamentul hormonal al CGM în perioada reproductivă cu subtipurile luminale A și B, indiferent de metoda selectată, reprezintă un tratament standard, ceea ce pe parcursul anilor a condus la o reducere semnificativă a mortalității provocată de această maladie [60,85,131]. În calitate de argument îl reprezintă faptul că din totalul pacientelor cu CGM în stadii precoce numai 30,0% decedează datorită progresiei cancerului, drept cauză principală fiind agresivitatea tumorii indiferent de timpul adresabilității pacientei pentru subtipurile non-luminale și cu grad redus de diferențiere [140]. Selectarea metodei de tratament trebuie efectuată individual pentru fiecare caz în parte, ținând cont de relația dintre eficiența tratamentului și efectele secundare, forma histologică a tumorii, gradul de diferențiere, stadializare, analiza imunohistochimică, maladii concomitente și bineînțeles costurile tratamentului.

În lotul de studiu, în dependență de gradul de diferențiere al tumorii, ovariectomia chimică a fost efectuată predominant la pacientele cu grad moderat de diferențiere (G_2) – 58,5% vs. 32,8% pentru pacientele supuse ovariectomiei chirurgicale ($\chi^2=9,25$, $p=0,0024$) cu o pondere statistică semnificativă. În caul pacientelor cu grad slab de diferențiere (G_3), acestea au fost în special din L_1 față de L_0 – 52,8% vs. 30,0% ($\chi^2=7,446$, $p=0,0064$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5 Repartizarea pacientelor în lotul de studiu conform gradului de diferențiere a tumorii (%)

Grad de diferențiere Lot de studiu	G_1 n=14 (10,0%)		G_2 n=64 (45,7%)		G_3 n=58 (41,4%)		G_4 n=4 (2,8%)	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
L_1	8	11,4%	23	32,8%	37	52,8%	2	2,8%
L_0	6	8,5%	41	58,5%	21	30,0%	2	2,8%
χ^2 , $gI=1$, p	$\chi^2=8,326$ $p=0,5679$		$\chi^2=9,251$ $p=0,0024$		$\chi^2=7,446$ $p=0,0064$		$\chi^2=0$ $p=1,000$	

În dependență de subtipul luminal și gradul de diferențiere, raportul dintre tumorile LUM A și LUM B a fost de 1:1 în G_1 ; în 64 cazuri, ceea ce reprezintă 45,7%, au fost tumori cu grad de diferențiere G_2 , dintre care LUM A – 34 vs. LUM B – 30 cazuri; gradul de diferențiere G_3 a fost înregistrat la 58 paciente, ceea ce reprezintă 41,4%, iarăși cu o ușoară predominare a subtipului LUM A față de LUM B (32 vs. 26) ($p=0,612$); iar cu G_4 au fost incluse numai 4 paciente.

Astfel, avem posibilitatea de a constata în calitate de argument pentru efectuarea ovariectomiei (chirurgicală sau chimică) în perioada reproductivă, tumorile cu toate gradele de

diferențiere, cu o ușoară predominare a formele moderat diferențiate (G₂ și G₃) indiferent de subtipul luminal. Raportul dintre subtipul luminal și gradul de diferențiere este redat în fig. 3.2.

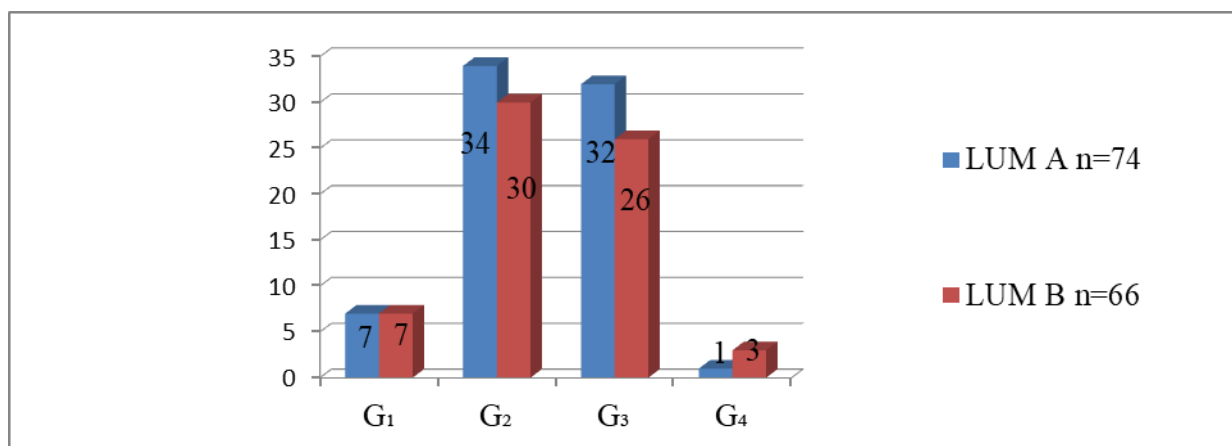


Figura 3.2 Raportul dintre subtipul luminal și gradul de diferențiere al tumorii

Conform datelor din sursele raportate anterior, pentru pacientele în perioada reproductivă cu stadii incipiente (I și II) fără afectarea ggl și RH+, tratamentul hormonal adjuvant reprezintă una dintre modalitățile terapeutice standard [6,18,107]. Scopul HT adjuvante este de a preveni stimularea celulelor neoplazice de către estrogenii endogeni. Aceasta se efectuează prin supresia ovariană (chirurgicală sau chimică) utilizată de sinestătător sau în combinație cu tratamentul cu Tamoxifen.

În lotul de studiu, cu stadii precoce (I, II A și II B), au fost incluse 103 paciente, ceea ce reprezintă 73,5% (preponderent cu stadiul II A (39;27,8%) și II B (41;29,2%), iar cu stadii avansate (III A, III B) au constituit numai 26,4% (n=37) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6 Repartizarea pacientelor conform stadiului și subtipul luminal (%)

Stadiul bolii	Subtipul luminal		LUM A		LUM B	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Stadiul I	23	16,4%	16	69,5%	7	30,4%
Stadiul II A	39	27,8%	23	58,9%	16	41,0%
Stadiul II B	41	29,2%	17	41,4%	24	58,5%
Stadiul III A	20	14,2%	9	45,0%	11	55,0%
Stadiul III B	17	12,1%	9	52,9%	8	47,0%
Total	140		74		66	

Alegerea schemei și a metodelor de tratament al pacientelor s-a efectuat în dependență de subtipul luminal, forma morfologică, stadializare, ș.a. Pacientelor cu CGM în perioada reproductivă cu stadii precoce fără afectarea ggl, însă care prezintă rezistență la HT (manifestată prin progresare loco-regională sau sistemică), de regulă, este indicat tratamentul cu citostatice. În

restul cazurilor, când neoplazia mamară nu este agresivă, cu un efect clinic-paraclinic pozitiv, CHT adjuvantă conform datelor literaturii publicate anterior nu este indicată [139,141,142].

La momentul adresării primare a pacientelor, 71 dintre ele au acuzat prezența unei formațiuni în glanda mamară stângă, ceea ce reprezintă 50,7%, în glanda mamară dreaptă în 65 de cazuri clinic a fost depistat cancerul (46,4%) ($p=0,536$), fără o pondere statistic semnificativă, iar depistarea bilaterală a fost determinată în 4 cazuri, ceea ce reprezintă 2,8%. Topografic, cancerul a fost depistat preponderent în cadranele superioare, în 72,8% ($n=102$) a fost localizat în cadranul superior-lateral iar în 12,1% ($n=17$) – cadranul superior-medial ($p=0,0001$), înregistrându-se o pondere statistic semnificativă. În restul 21 de cazuri, ceea ce reprezintă 15,0% au fost înregistrate și alte localizări: inferior-lateral – 5 (3,5%); inferior-medial – 3 (2,1%); central – 6 cazuri (4,2%) iar forma multicentrică a fost depistată la 7 paciente din 140, ceea ce reprezintă 5,0% (Figura 3.3).

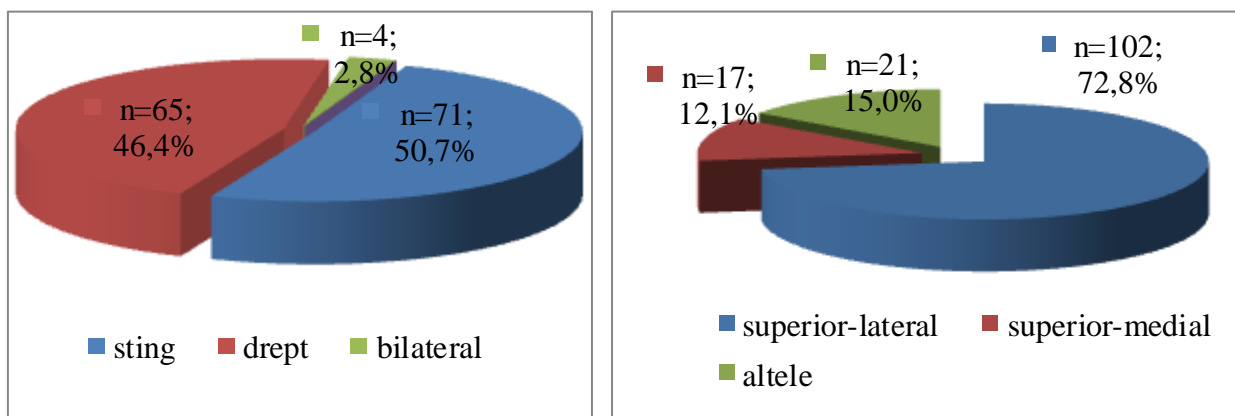


Figura 3.3 Localizarea topografică a procesului tumoral în glanda mamară (%)

Au beneficiat de tratament CHT neoadjuvant 92 de paciente și 113 – tratament CHT adjuvant. Repartizarea în dependență de timpul efectuării tratamentului cu citostatice în lotul de studiu sunt redată în fig. 3.4.

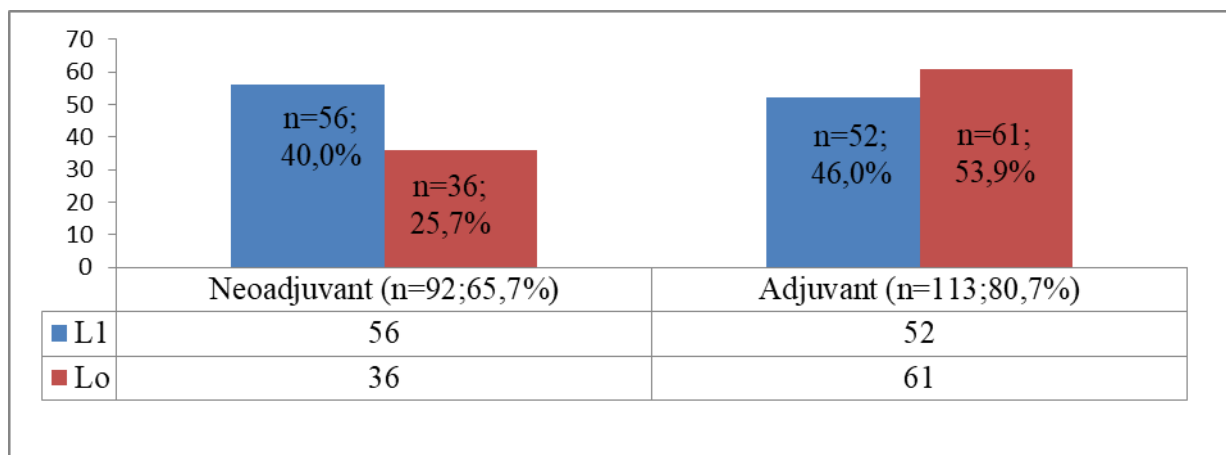


Figura 3.4 Repartizarea pacientelor conform timpului de efectuare a tratamentului CHT

Astfel, din cele 92 de paciente ce au beneficiat de tratament CHT neoadjuvant, ceea ce reprezintă 65,7%, din L₁ au fost 56 (40,0%) de paciente și din L₀ - 36 (25,7%) (p=0,0211). Pacientele au primit între 2 și 6 serii de tratament CHT după diferite scheme de tratament (CAF, AF, AC, AFM, CMF, FEC). Perioada de administrare, schema și doza au fost determinate individual conform protocoalelor clinice. Drept indicații pentru tratamentul CHT neoadjuvant au fost dimensiunile tumorii, afectarea limfo-ganglionară, forma histologică a tumorii, gradul de diferențiere, subtipul luminal, precum și maladiile asociate. Din totalul de 48 de paciente ce nu au fost supuse tratamentului CHT neoadjuvant, drept contraindicație pentru acesta au servit următoarele: neconfirmarea preoperatorie a diagnosticului (n=21), gradul înalt de diferențiere (G₁/G₂), absența semnelor de invazie ganglionară, precum și refuzul pacientei. Efectul clinic al tratamentului CHT preoperator a fost determinat la 36 paciente din 56 din L₁, ceea ce reprezintă 64,2% și la 26 din 36 din L₀, ceea ce reprezintă 72,2% (p=0,0514), fără o pondere statistic semnificativă și care s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50,0% sau mai mult, sau prin stagnare în evoluție a formațiunii tumorale. La restul 30 de paciente din totalul de 92 la care a fost efectuat tratamentul CHT, a fost înregistrat un efect negativ cu progresare loco-regională a procesului (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7 Eficacitatea clinică în rezultatul tratamentului CHT neoadjuvant (%)

Efectul CHT	Lot de studiu		L ₁		L ₀		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
Efect negativ	30	32,6%	20	35,7%	10	27,7%	$\chi^2=0.632$, p=0.4268
Stabilizare	27	29,3%	15	26,7%	12	33,3%	$\chi^2=0.456$, p=0.4995
Regresie <50%	13	14,1%	9	16,0%	4	11,1%	$\chi^2= 0.430$, p=0.5119
Regresie >50%	22	23,9%	12	21,4%	10	27,7%	$\chi^2=0.473$, p=0.4914
Total	92	100%	56	60,8%	36	39,1%	$\chi^2=0.470$, p=0.4932

În dependență de subtipul luminal, efectele negative s-au manifestat practic în mod egal atât în LUM A cât și LUM B (34,2% vs. 31,4%) (p=0,7790), fără o pondere statistică semnificativă, cu toate că au fost supuse tratamentului CHT neoadjuvant predominant pacientele cu subtipul LUM B vs. LUM A – 58,6% (n=54) vs. 41,3% (n=38) (p=0,1040) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8 Eficacitatea tratamentului CHT neoadjuvant conform subtipului luminal (%)

Efectul CHT	Subtip luminal		L UM A		LUM B		χ^2 ,gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
Efect negativ	30	32,6%	13	34,2%	17	31,4%	$\chi^2=0,079$, p=0,7790
Stabilizare	27	29,3%	12	31,5%	15	27,7%	$\chi^2= 0,445$, p=0,5048
Regresie <50%	13	14,1%	4	10,5%	9	16,6%	$\chi^2=0,679$, p=0,4101
Regresie >50%	22	23,9%	9	23,6%	13	24,0%	$\chi^2=0,002$, p=0,9648
Total	92	100%	38	41,3%	54	58,6%	$\chi^2=2,643$, p=0,1040

În dependență de diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic indus datorită tratamentului CHT, manifestat, de regulă, clinic prin dispariția mensesului, la 30 din 92 de paciente, ceea ce constituie 32,6%, dintre care din L₁ – 20 și L₀ – 10, nu a avut loc diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic, acest proces fiind caracteristic pentru pacientele cu efect clinic negativ. În restul 67,4% (n=62) – s-a manifestat prin diminuarea nivelului de estradiol indus de CHT (Figura 3.5). Toate aceste date corelează cu datele literaturii de specialitate [142,143].

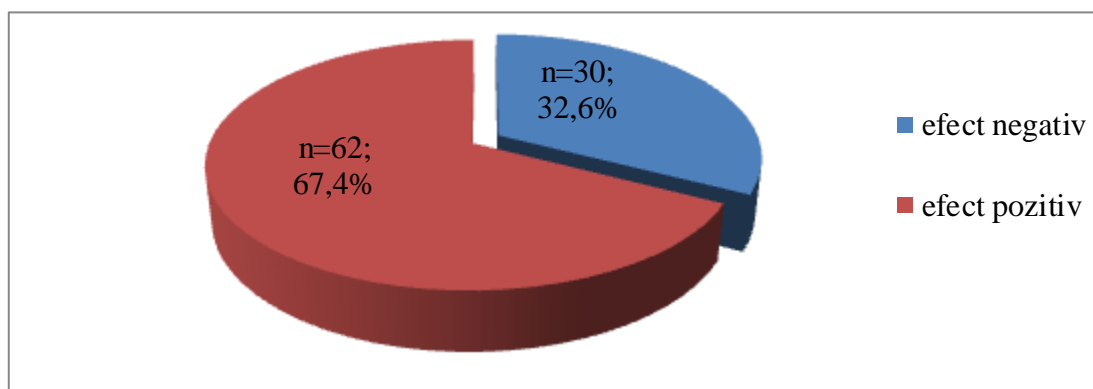


Figura 3.5 Rata diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după tratamentul CHT neoadjuvant (%)

După intervenție chirurgicală în volum radical, a fost inițiat tratamentul adjuvant CHT la 127 de paciente, ceea ce constituie 90,7%, din L₁ fiind 61(48,0%) de paciente, iar 66 (52,0%) din L₀ ($\chi^2=0,405$, $p=0,5246$). La momentul actual, se consideră necesar de a administra tratamentul CHT adjuvant la pacientele cu forme histologice de carcinom invaziv cu diametrul tumorii ≥ 1 cm și/sau pacientelor cu CGM de orice dimensiune asociate cu mts ganglionare (N+). La pacientele cu ggl negativi (N0), tratamentul adjuvant este necesar de a fi administrat conform factorilor de risc stratificați de PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) și ghidurile ESMO (2015 și 2017) [134,136]. Inițierea CHT adjuvante este recomandată peste o perioadă de 3-4 săptămâni după intervenția chirurgicală. În ceea ce privește perioada de timp de administrare a tratamentului CHT, aceasta reprezintă o problemă contraversată: pacientelor cu risc crescut de recidivă fiindu-le recomandată administrarea pe o durată de circa 4-6 luni (6 cicluri la 3-4 săptămâni). În lotul de studiu însă, în unele cazuri, tratamentul nu a fost finisat, fiind întrerupt după 1-2 serii de tratament datorită unor factori, așa ca: refuzul pacientei – 3, acutizarea maladiilor cronice (ulcer gastric, hepatita virală C) – 5, alterarea stării generale (vomă, grețuri, cefalee, fatigabilitate) și a datelor de laborator – 6. Astfel, de tratament CHT în volum deplin au beneficiat 113 paciente din 140, ceea ce reprezintă 80,7%, din L₁ fiind 52 de paciente (46,0%), iar din L₀ – 61 (53,9%) ($\chi^2=1,619$, $gl=1$, $p=0,2032$). Schemele de tratament în unele cazuri au

rămas identice tratamentului CHT neoadjuvant, iar în alte cazuri acestea au fost modificate. Perioada de administrare, schema și doza au fost determinate individual conform PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) în dependență de dimensiunile tumorii, afectarea ggl loco-regionali, forma histologică a tumorii, rezultatul analizei imunohistochimice, gradul de diferențiere precum și datele clinico-paraclinice anterioare. Pe parcursul tratamentului CHT adjuvant, date de progresare a tumorii nu au fost înregistrate.

Raportul dintre efectele clinice ale tratamentului CHT în L₁ și L₀ în dependență de timpul efectuării acesteia, sunt redate în tabelul 3.9, neînregistrându-se o pondere statistică semnificativă în dependență de perioada de timp de administrare a tratamentului cu citostatice.

Tabelul 3.9 **Eficacitatea clinică conform tratamentului CHT neoadjuvant și adjuvant (%)**

Lot de studiu	Tratament CHT		Adjuvant (n=113;80,7%)	
	Neoadjuvant (n=92;65,7%)		pozitiv	negativ
L ₁	36 (64,2%)	20 (35,7%)	52 (100%)	0
L ₀	26 (72,2%)	10 (27,7%)	61 (100%)	0
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=1.506$ p=0.2207	$\chi^2=1.497$ p=0.2211	$\chi^2=0.000$ p=1.000	$\chi^2=0.000$ p=1.000

În conformitate cu diminuarea sau nu a nivelului de estradiol în sângele periferic datorită tratamentului CHT ce s-a manifestat clinic cu dispariția mensisului, la 64 din 113 de paciente, ceea ce constituie 56,6%, dintre care din L₁ – 28 și L₀ – 36, nu a avut loc diminuarea nivelului de estradiol postchimioterapic. În restul 43,3% (n=49) – s-a manifestat prin apariția menopauzei induse CHT. Toate acestea corelează cu datele din sursele de specialitate [87,115,116] (Figura 3.6).

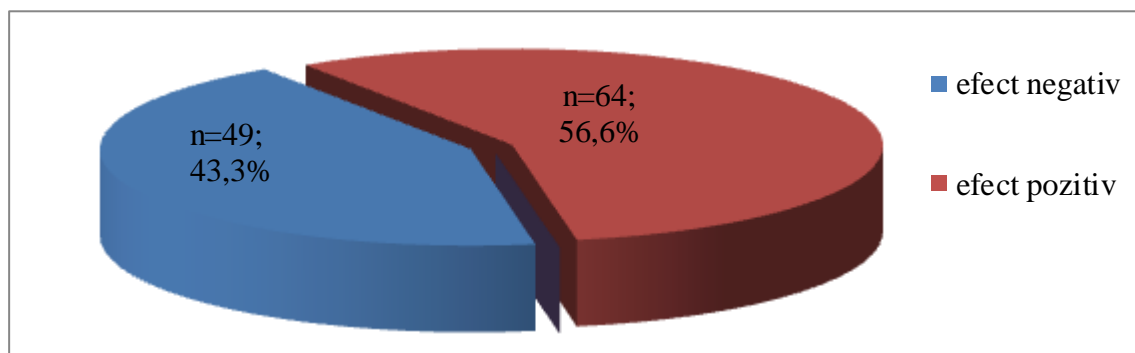


Figura 3.6 **Rata diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după tratamentul CHT adjuvant (%)**

În ceea ce privește tratamentul RT, neoadjuvant acesta a fost efectuat la 32 de paciente din 140 (22,8%), iar adjuvant la 80 (57,1%). Repartizarea L₁ și L₀ în dependență de timpul efectuării tratamentului radioterapic, sunt redate în fig. 3.7.

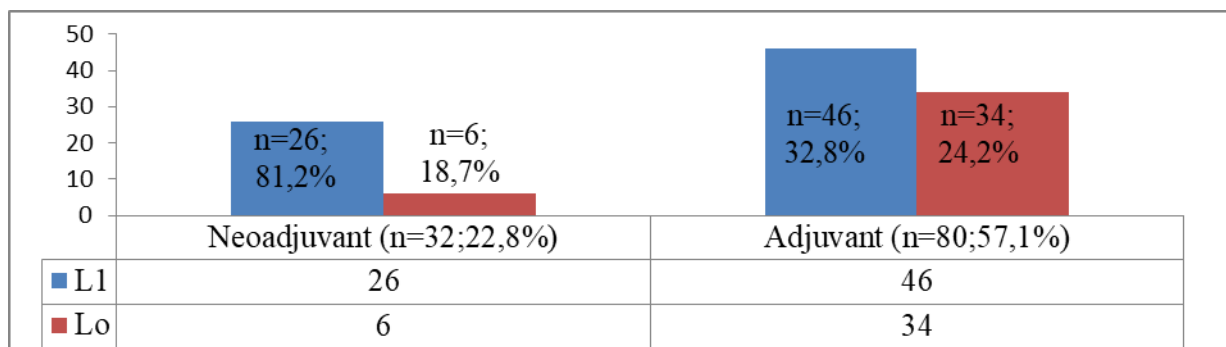


Figura 3.7 **Repartizarea pacienților conform timpului efectuării tratamentului RT (%)**

Astfel, din cele 32 de paciente ce au beneficiat de tratamentul RT neoadjuvant, din L₁ au fost 26 (81,2%) și 6 (18,7%) din L₀ (p=0,0001), înregistrându-se o pondere statistic semnificativă în L₁ comparativ cu L₀.

Pacientele au fost supuse tratamentului RT asupra glandei mamare și ggl regionali conform protocoalelor clinice naționale și internaționale. Drept indicație pentru tratamentul RT neoadjuvant au fost dimensiunile tumorii, afectarea ggl loco-regionali, precum și lipsa efectului sau contraindicații pentru tratamentul CHT administrat inițial. Efectul clinic al tratamentului RT preoperator a fost determinat la 14 paciente din 26 din L₁, ceea ce reprezintă 53,8% și toate pacientele (n=6) din L₀, ce s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50,0% și mai mult, sau prin stabilizarea evoluției procesului tumoral.

Tratamentul RT adjuvant, a fost efectuat la 80 de paciente cu CGM din 140, ceea ce reprezintă 57,1%, dintre care la 46 (32,8%) din L₁ și 34 (24,2%) din L₀ (p=0,4057). Pacientele au efectuat tratament RT a lojei postoperatorii și a ggl regionali cu doza totală între 35 și 60 Gy (2-2,5 Gy per ședință). Durata tratamentului, schema și doza, de asemenea au fost determinate individual. Drept indicație pentru tratamentul RT adjuvant au servit dimensiunea tumorii, afectarea ggl loco-regionali, forma histologică a tumorii, gradul de diferențiere precum și lipsa efectului sau a contraindicațiilor pentru tratamentul CHT administrat inițial. Toate pacientele au suportat satisfăcător tratamentul cu o ușoară epidermită postradiantă locală, fără semne de progresare sistemică. Raportul dintre efectele clinice ale tratamentului RT în L₁ și L₀ conform timpului efectuării acesteia, sunt redată în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10 **Eficacitatea clinică în rezultatul tratamentului RT (%)**

Lot de studiu	Tratament RT		Adjuvant (n=80;57,1%)	
	Neoadjuvant (n=32;22,8%) pozitiv	negativ	pozitiv	negativ
L ₁	14 (53,8%)	12 (37,5%)	46 (100%)	0
L ₀	6 (100%)	0	34 (100%)	0
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=18,814$ p=0,0001	$\chi^2=3,924$ p=0,0475	$\chi^2=0,000$ p=1,000	$\chi^2=0,000$ p=1,000

Astfel, numărul pacienților supuse tratamentului CHT/RT a fost mai mare în perioada postoperatorie, comparativ cu numărul celor care au fost supuse tratamentului CHT/RT neoadjuvant. În figura 3.8 sunt redate aceste date, în cazul CHT – 92 vs. 113, iar a RT – 32 vs. 80, prezentând o pondere statistică înalt semnificativă ($\chi^2=18,814$, $p=0,0001$).

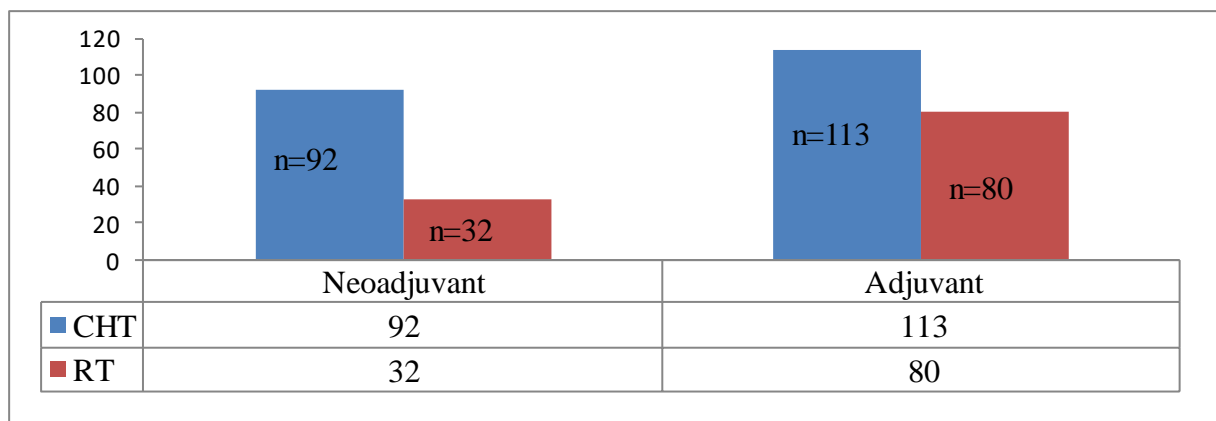


Figura 3.8 **Repartizarea pacienților conform timpului efectuării tratamentului CHT/RT**

Paciențele din L_1 au fost supuse supresiei ovariene profilactice sau paliative prin două căi de acces: laparoscopică sau laparotomică, astfel reducând la maximum producerea de estrogen de către ovare; și în L_0 – supresia activității ovarelor a fost efectuată pe cale medicamentoasă, utilizând agoniști ai hormonului de eliberare a hormonului gonadotrop (GnRH) ce blochează toți receptorii din adenohipofiză, devenind în rezultat insensibilă la stimularea suplimentară a hipotalamusului (Cockshott, 2010). Din cele 70 de paciențe din L_1 ce au fost supuse ovariectomiei, laparoscopic (L_{1A}) a avut loc la 46 de paciențe, ceea ce reprezintă 65,7%, iar pe cale laparotomică (L_{1B}) – la 24 din 70 de paciențe, ceea ce reprezintă 34,2% ($p=0,0458$). Totodată, din numărul total de paciențe, cu scop profilactic (L_{1C}), ovariectomia a fost efectuată în 45 de cazuri (64,2%) și cu scop paliativ (L_{1D}) în 25 (35,7%) ($p=0,0318$) în L_1 ; cu scop profilactic (L_{0A}) la 51 paciențe (72,8%) și paliativ (L_{0B}) la 19 (27,1%) ($p=0,0001$) din L_0 (Figura 3.9).

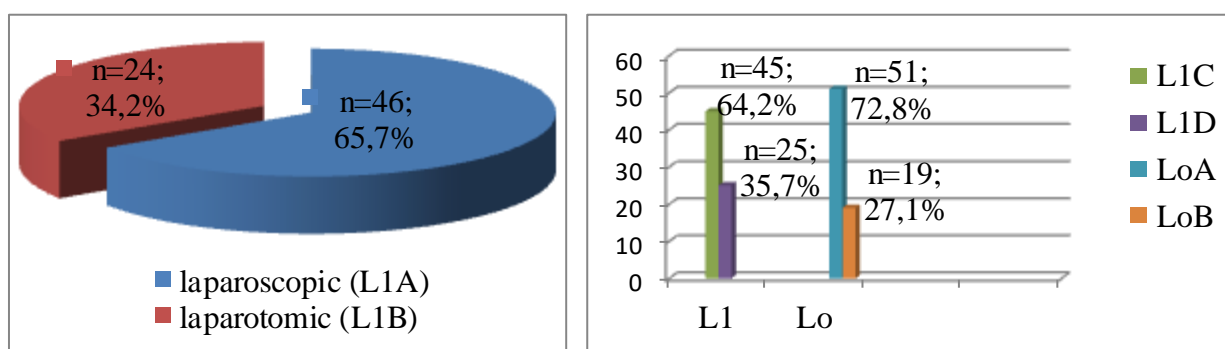


Figura 3.9 **Repartizarea conform abordului către ovariectomie și scopul acesteia în L_1 și în L_0 (%)**

În L_{1C} (n=45;64,2%), cauza ovariectomiei profilactice a fost absența inhibiției ovariane indusă de CHT la pacientele care în urma tratamentului CHT/RT adjuvant nu au prezentat date clinico-paraclinice de avansare loco-regională a procesului, maladii concomitente (miom uterin cu semne de creștere – 17,7% (n=8), chist ovarian – 6,6% (n=3)) – 24,4% (n=11); contraindicații către tratamentul CHT (hepatita virală B și C, ulcer gastric în acutizare) – 11,1% (n=5), precum și un caz de refuz al pacientei la tratamentul sistemic adjuvant. În calitate de indicație către ovariectomia chirurgicală paliativă (L_{1D} n=25;35,7%) au fost generalizarea procesului cu mts în sistemul osos confirmate prin scintigrafia osoasă în 15 cazuri din 25 (60,0%), precum și suspjecție la formațiune primară sau secundară în ovare – 10 paciente (40,0%).

Indiferent de calea de abord pentru tratamentul chirurgical, ar fi oportun de a menționa faptul că ovariectomia profilactică a fost efectuată preponderent la pacientele cu subtipul LUM A (31 din 45; 68,8%), iar cea paliativă - în LUM B (14 din 20; 56,0%) (p=0,0516), fără o pondere statistic semnificativă. Tumorile LUM B au avut o evoluție clinico-paraclinică mai agresivă comparativ cu tumorile LUM A, ceea ce corespunde datelor diferitor studii internaționale [8,18] (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11 Scopul ovariectomiei chirurgicale și subtipul luminal (%)

Scopul ovariectomiei	Subtipul luminal n=70		LUM A n=42		LUM B n=28	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Profilactic	45	64,3%	31	68,8%	14	31,1%
Paliativ	25	35,7%	11	44,0%	14	56,0%
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=11,211$ p=0,008		$\chi^2=13,535$ p=0,0002		$\chi^2=0$ p=1,000	

Lotul de control (L₀) a fost constituit la fel din 70 de paciente supuse OS utilizând preparate ce inhibă la maxim dar reversibil funcția ovarelor la nivel de adenohipofiză prin intermediul agoniștilor GnRH, așa ca Lucrin Depot 3,75 mg (substanța activă – leuprorelina) cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile timp de 2 ani; Dipheriline 3,75 mg (substanța activă – triptorelina) cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile pe o perioadă de 2 ani și Zoladex 3,6 mg (substanța activă – acetat de goserelină) cu administrare subcutană în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 de zile pe parcursul unei perioade de 2 ani. Din lotul de 70 de paciente din L₀ ce au fost supuse ovariectomiei, cu scop profilactic (L_{0A}) a fost efectuată la 51 de paciente, ceea ce reprezintă 72,8% și cu scop paliativ (L_{0B}) în 27,1% (n=19) (p=0,0001) cu o pondere statistic semnificativă (Figura 3.10).

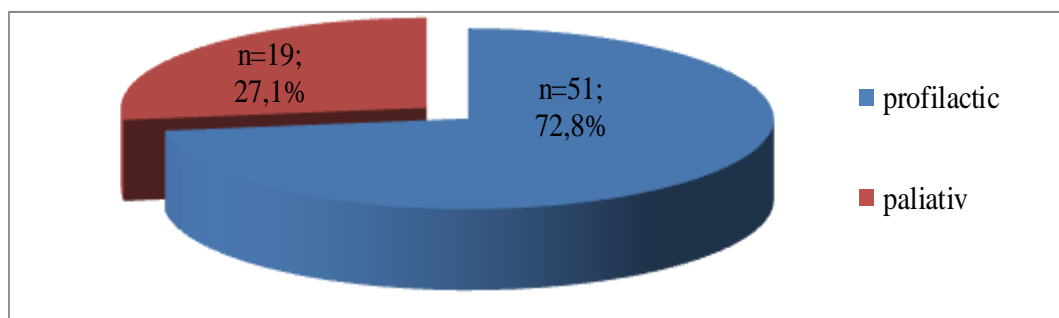


Figura 3.10 Caracterul supresiei ovariene în lotul de control (L_0) (%)

Cauzele ovariectomiei chimice paliative (L_{0B}), au fost generalizarea procesului cu mts în sistemul osos confirmate prin scintigrafia osoasă în 14 cazuri din 19 (73,6%), mts pulmonare – 3 paciente, ceea ce reprezintă 15,7% confirmate prin radiografia organelor cutiei toracice și/sau CT, precum și 2 cazuri (10,5%) cu semne clinico-paraclinice de avansare locală. În 51 de cazuri din 70 (72,8%), supresia ovariană a fost indicată la pacientele care în urma tratamentului CHT/RT adjuvant cu toate că a fost un efect clinic pozitiv, totuși supresia ovariană indusă postCHT nu a avut loc (ceea ce rezultă că nivelul de estrogeni liberi circulanți nu a fost diminuat) – 36 (70,5%); contraindicații către tratamentul CHT (hepatita virală B și C) – 5,8% (n=3), precum și 3 cazuri (5,8%) de refuz a pacientelor de tratament sistemic adjuvant. La 9 paciente, ceea ce reprezintă 17,6%, ovariectomia chimică a fost indicată în calitate de continuitate a tratamentului complex după CHT/RT, chiar dacă supresia ovariană deja a fost instalată.

Indiferent de medicamentele folosite pentru supresia ovariană, este oportun de a menționa că la fel ca și în cazul L_1 , în L_0 ovariectomia a fost efectuată cu scop profilactic preponderent la pacientele cu subtipul LUM A (28 din 51; 54,9%), iar cea paliativă - în LUM B (15 din 19; 78,9%) (p=0,0174) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12 Scopul supresiei ovariene chimice și subtipul luminal (%)

Scopul ovariectomiei	Subtipul luminal n=70		LUM A n=32		LUM B n=38	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Profilactic (L_{0A})	51	72,9%	28	54,9%	23	45,1%
Paliativ (L_{0B})	19	27,1%	4	21,1%	15	78,9%
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=29,157$ p=0,0001		$\chi^2=23,191$ p=0,0001		$\chi^2=2,324$ p=0,1274	

Deci, în concluzie, am putea deduce faptul că principalele indicații pentru supresia ovariană, indiferent de lotul de studiu și de subtipul luminal, sunt reprezentate de absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic postCHT, ceea ce constituie 66,6% (n=64),

precum și confirmarea clinico-paraclinică a datelor de avansare sistemică a cancerului cu mts pulmonare, osoase, ovariene în 42 de cazuri din 44, ceea ce reprezintă 95,4%. Restul indicațiilor către ovariectomia profilactică în studiul prezentat au constituit 33,3% (n= 32 din 96), iar pentru cea paliativă – n=2 din 44;4,5% (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13 **Motivele ovariectomiei profilactice (L_{1C} și L_{0A}) și paliative (L_{1D} și L_{0B}) în lotul de studiu prezentat (%)**

<i>Motivele ovariectomiei profilactice</i>	Lot de studiu n=96		L _{1C} n=45		L _{0A} n=51	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic	64	66,6%	28	62,2%	36	70,6%
Maladii concomitente (miom uterin, chist ovarian)	11	11,4%	11	24,4%	-	-
Contraindicații p/u CHT (HVB, HVC, ulcer gastric în acutizare)	8	8,3%	5	1,1%	3	5,8%
Diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic	9	9,3%	-	-	9	17,6%
Refuzul pacientei p/u tratament CHT/RT	4	4,1%	1	2,2%	3	5,8%
<i>Motivele ovariectomiei paliative</i>	Lot de studiu n=44		L _{1D} n=25		L _{0B} n=19	
Avansare sistemică (pulmonară, osoasă, ovariană)	42	95,4%	25	100%	17	89,5%
Avansare loco-regională	2	4,5%	-	-	2	10,5%

Caz clinic 1

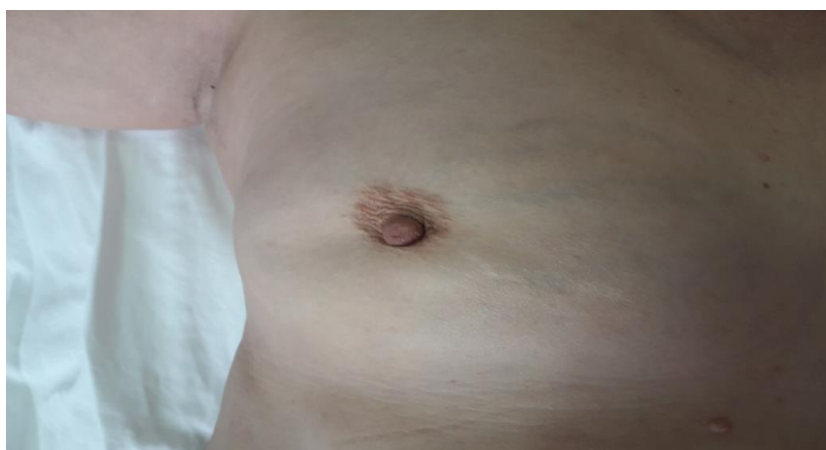


Figura 3.11 **Pacienta C., 35 de ani cu diagnosticul stabilit Cancer mamar dextra T₂N₁M₀ st II B (p T₂N₁M₀)**

Pacienta C., 35 de ani cu diagnosticul la internare "Cancer al glandei mamare dextra T₂N₁M₀ st. II B. (Figura 3.11)

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de 8 luni, când a observat apariția unei formațiuni de volum în glanda mamară dreaptă, practic indoloră, cu rețracția mamelonului, cu semne cutanate negative, progresie aparent lentă.

Anamneza ginecologică. Menarha - la 13 ani, regulată; nașteri – 2; avorturi medicale – 1; avorturi spontane-1.

Anamneza eredocolaterală. Patologie oncologică la rude de gradul 1-2 – nu cunoaște.

Status localis. Glandele mamare – simetrice, palpator, în glanda mamară dreaptă, cadranul lateral superior, se determină o formațiune de volum cu diametrul 2,0x1,5x3,0 cm, fără implicarea tegumentelor. Formațiunea este de consistență dură, ușor sensibilă la palpare, contur neregulat, puțin mobilă, rețracția parțială a mamelonului drept, semnele cutanate-negative. În fosa axilară pe dreapta se palpează un ggl mobil, indolor cu diametrul de circa 1,0 cm.

Diagnosticul de carcinom mamar a fost stabilit clinic, paraclinc (USG, mamografic) (Figura 3.12 a și b) și confirmat citologic prin puncție-biopsie cu ac fin.

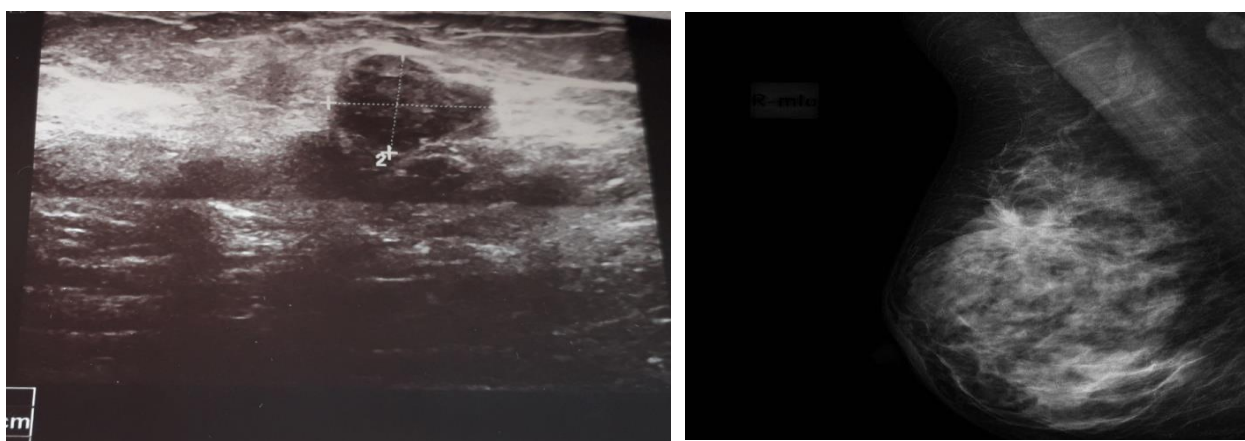


Figura 3.12 Imagine USG a glandelor mamare (a) și mamografia (b) ce pune în evidență o formațiune în cadranul lateral-superior al sânului drept

Pacienta a fost consultată de oncologul medical, nu a fost recomandat tratamentul CHT neoadjuvant. La prima etapă de tratament a fost efectuată intervenția chirurgicală în volum de mastectomie radicală tip Madden pe dreapta cu limfadenectomie regională.

Diagnosticul histopatologic postoperator. În cadranul lateral-superior se determină o formațiune de 2,0x1,0x2,5 cm fără invazia tegumentelor sau structurilor adiacente. Pe secțiunile examinate se pune în evidență parenchim maro ce este sediul unei proliferări celulare invazive de tip carcinom mamar invaziv cu structure mixte: schir, cribros și solid G₃ cu arii de necroză și infiltrație limfoidă, P I. Metastaze de carcinom în 2 ggl din 10 axilari și într-un singur ggl din 7 subclaviculari (Figura 3.13)

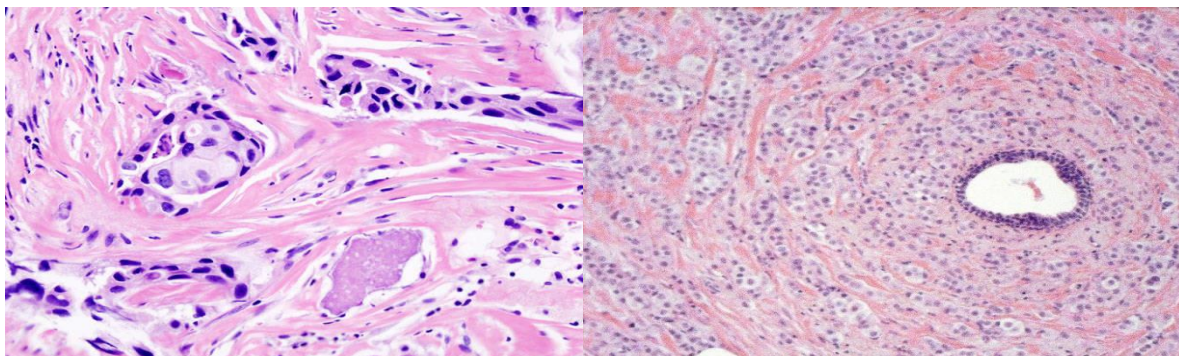


Figura 3.13 **Carcinom mamar invaziv de tip mixt la pacientă cu CGM perioada reproductivă (colorarea H/E, 200 mcr×10; 40)**

Analiza imunohistochimică a tumorii: LUM A (ER 99%, PR 90%, HER-2/neu-1+) (Figura 3.14).

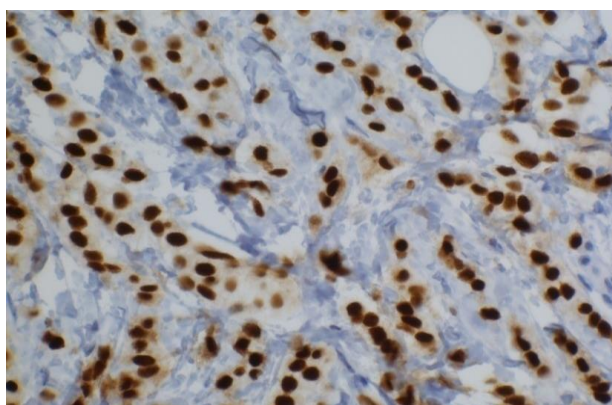


Figura 3.14 **Expresia markerului imunohistochimic ER – pozitiv (X400), DAB**

Perioada postoperatorie a evoluat fără particularități. Plaga - cicatrizată "per primum". Postoperator a urmat 4 cure de CHT după schema CAF și RT pe loja postoperatorie și ggl regionali (Dș – 2 Gy, Dtot – 36Gy). Efectul - semne de avansare loco-regională sau sistemică – absente. Nu a avut loc instalarea amenoreei, iar paraclinic – nivelul de estradiol nu a diminuat, iată de ce a fost efectuată ovariectomia laparoscopică, urmată de tratamentul cu TMX. La momentul examinării, după 3 ani de la ovariectomie, pacienta urmează tratamentul cu TMX – semne de progresare nu sunt.

Caz clinic 2

Pacienta V., 26 ani cu diagnosticul la internare "Cancer al glandei mamare pe dreapta $T_2N_1M_0$ (multicentric) st. II B.

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de 4 luni, când a observat apariția unei formațiuni de volum în glanda mamară dreaptă, indoloră, cu semne cutanate negative, progresare aparent lentă, tratament de sinestător nu a efectuat.

Anamneza ginecologică. Menarha – de la 12 ani, regulată; nașteri – 0; avorturi medicale – 0; avorturi spontane-0.

Anamneza eredocolaterală. Patologie oncologică la rude de gradul 1-2 –nu cunoaște.

Status localis. Glandele mamare – simetrice, palpator, în glanda mamară dreaptă, cadranul lateral

superior, se determină 2 formațiuni de volum cu diametrul 2,5x1,0x2,0 cm și 2,0x0,5x1,0 cm, fără implicarea tegumentelor supraiacente. Formațiunile sunt de consistență dură, ușor sensibile la palpare, contur neregulat, mobile, semnele cutanate-negative. În fosa axilară dreaptă se palpează un ggl cu diametrul de 0,5 cm, mobil, indolor.

Diagnosticul de carcinom mamar a fost stabilit clinic, paraclinc prin USG (Figura 3.15), și confirmat citologic prin puncție-biopsie cu ac fin.

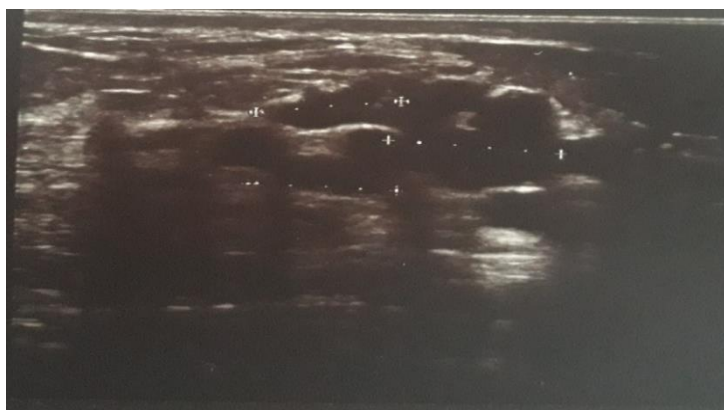


Figura 3.15 Imagine USG a glandei mamare ce pune în evidență o formațiune de volum în cadranel lateral-superior

Analiza imunohistochimică preoperatorie a tumorii: LUM B (ER 70%, PR 60%, HER-2/neu-, Ki 67 >25%) (Figura 3.16).

La prima etapă de tratament, pacienta a fost consultată de oncologul medical cu efectuarea a 4 serii de tratament CHT neoadjuvant după schema FAC, ulterior – tratament RT al glandei mamare drepte și ggl regionali (Dș - 2,0 Gy, Dtot - 40 Gy). Efectul tratamentului CHT/RT – slab pozitiv. La etapa a II-a a fost efectuată intervenția chirurgicală în volum de mastectomie radicală tip Madden pe dreapta cu limfadenectomie regională.

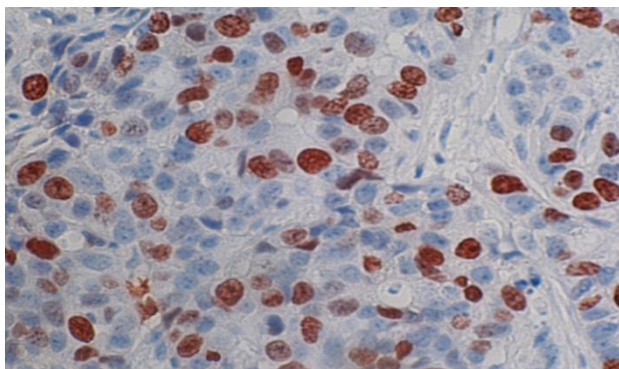


Figura 3.16 Expresia markerului imunohistochimic Ki 67 – grad înalt de expresie >25 (X400), DAB

Diagnosticul histopatologic postoperator. În cadranel lateral-superior se determină 2 formațiuni de 1,8x1,4x1,5 cm fără semne de invazie a tegumentelor și structurilor adiacente. Pe

secțiunile examinate se pune în evidență un parenchim maro ce este sediul unei proliferări celulare invazive de tip carcinom ductal invaziv (G₃) cu formarea structurilor solide, schiroase, alveolare. Metastaze de carcinom în 2 din 3 ggl axilari și în 3 din 11 ggl subclaviculari (Figura 3.17)

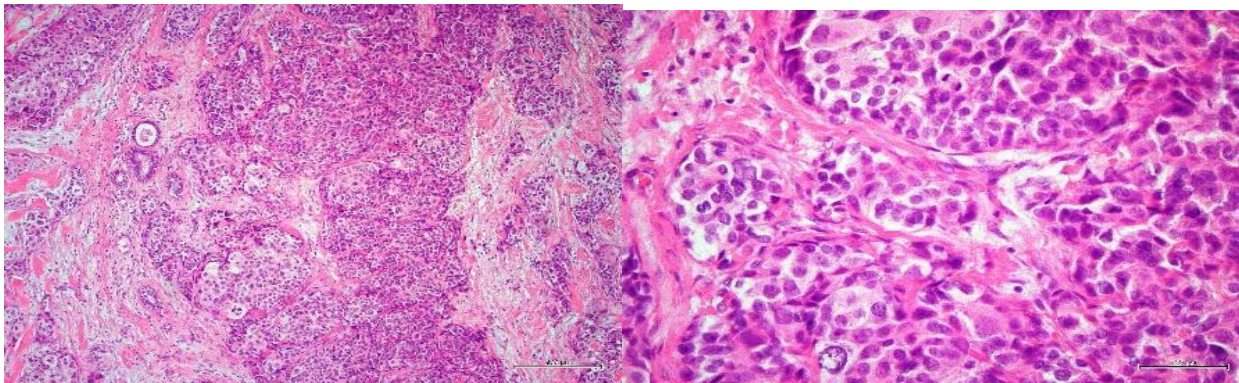


Figura 3.17 Carcinom mamar invaziv la pacientă cu CGM perioada reproductivă (colorarea H/E, 200 mcr×10; 40)

Perioada postoperatorie a evoluat fără particularități. Plaga - cicatrizată per primum. Postoperator a urmat tratament complex inițiat cu 4 cure de tratament cu citostatice după schema FAC₂, apoi analogi GnRH 3,75 mg la fiecare 28 de zile și TMX – 20 mg/zi. Durata tratamentului – 2 ani. La momentul examinării, după 4 ani postoperator, pacienta urmează tratamentul cu TMX 20 mg/zi – clinico-paraclinic – stabilizarea procesului.

3.3. Evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament.

Deoarece, majoritatea deceselor în CGM apar datorită recidivelor sau metastazelor, alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii. La tumorile LUM A și LUM B, HT reprezintă opțiunea terapeutică de elecție, cu excepția cazurilor în care evoluția rapidă a maladiei impune obținerea rapidă a unui răspuns terapeutic sau există dubii în ceea ce privește eficacitatea tratamentului hormonal. Starea receptorilor hormonali (RE și/sau RP) sunt considerați drept punct-forțe pentru inițierea hormonoterapiei. Trebuie de menționat încă rolul estrogenilor în selectarea metodei de tratament hormonal, astfel, la pacientele cu tumori hormonal-dependente și cu funcția menstruală păstrată, pentru un rezultat mai eficient al tratamentului, este necesară supresia funcției ovariene, ce poate fi efectuată fie chirurgical prin ovariectomie (laparoscopică sau laparotomică), fie medicamentos prin utilizarea agoniștilor GnRH de sinestătător sau în asocieră cu alte metode de tratament adjuvant. Conform datelor raportate de *American Cancer Society (2018)*, circa 50-60% dintre pacientele cu CGM sunt

HR+; dintre care numai 20-40% prezintă un răspuns important la tratamentul hormonal, iar altele 20-30% se stabilizează pentru o perioadă de cel puțin 6 luni [84]. De asemenea, în baza altor date expuse de *National Cancer Institute (2015)*, aproximativ 40-70% dintre pacientele cu CGM în perioada reproductivă obțin un beneficiu clinic în urma HT fiind asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%) și deceselor (6,3%) [138]. O importanță majoră în sensibilitatea către tratamentul hormonal administrat o au tumorile asociate cu HER-2/neu+ ce prezintă o rezistență sporită la tratament chiar și pentru tumorile hormonal-dependente [139]. Ovariectomia în calitate de principala metodă de supresie ovariană pentru pacientele cu CGM în perioada reproductivă LUM A și LUM B, cu toate că a fost efectuată pentru prima dată ca o procedură terapeutică în urmă cu peste 110 ani și ca tratament adjuvant hormonal în urmă cu peste 50 de ani reprezintă manevra hormonoterapică curentă ce reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 95% dintre paciente, concentrația restantă fiind aceea cunoscută în perioada de menopauză. Rata de răspuns în urma acestei metode variază între 14-70% [140]. Diferența vădită de procentaj este în relație directă cu tipul și concentrația receptorilor hormoni din tumora malignă. Astfel, pacientele care posedă ambele tipuri de RH (RE+ și RP+) la nivelul tumorii au un răspuns clinic-paraclinic în urma HT de circa 60%, în timp ce pacientele cu un singur fel de receptori beneficiază doar în 30% de un efect pozitiv [141].

Agoniștii GnRH reprezintă metoda de tratament 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 discuție, în mediu fiind administrată o perioadă de 2-3 ani, nefiind încă pe deplin stabilită. În general, se consideră că ovariectomia chirurgicală, agoniștii GnRH și TMX oferă rate de răspuns și beneficii similare, iar folosirea concomitentă în calitate de tratament adjuvant a analogilor GnRH și a inhibitorilor de aromatază nu este indicată [141]. Rolul asocierii supresiei ovariene la pacientele care primesc CHT adjuvantă rămâne controversat (majoritatea studiilor nu demonstrează beneficii), mai ales la pacientele cu vârste >40 ani cu amenoree permanentă după CHT (50,0%) [142]. Alte studii însă, relatează faptul că la pacientele în premenopauză, agoniștii GnRH pot fi inițiați concomitent cu tratamentul CHT, ceea ce duce la o instalare rapidă a amenoreei [115,128]. Inhibarea ovariană în asociere cu TMX este mult mai eficientă decât monoterapia (Boccardo F. și colab., 2014) [126]. Tratamentul CGM în premenopauză numai cu TMX (20 mg pe zi timp de 5 ani) sau în combinație cu ovariectomia fac parte din schemele de tratament al CGM, iar tratamentul combinat dintre supresia ovariană (chirurgicală sau chimică) cu Tamoxifen, sunt considerate standard pentru HT pacientelor în perioada de premenopauză [135]. Aceasta determină o reducere a ratelor de recidivă cu $25\pm 7\%$ și a mortalității cu $24\pm 7\%$ comparativ cu

pacientele fără tratament hormonal, ameliorează supraviețuirea fără boală (45.0% vs. 39.0%) și supraviețuirea generală (52.4% vs. 46.1%) [143]. Mai multe trialuri clinice au evaluat comparativ supresia ovariană + TMX vs. CHT. Deși datele nu sunt uniforme, majoritatea studiilor demonstrează faptul că prima metodă este superioară chimioterapiei [141,142], cu toate că unele studii, insistă că CHT cu schemele CAF, CMF reprezintă rezultate echivalente cu supresia ovariană la pacientele în perioada reproductivă cu tumori endocrin-sensibile [143].

Un studiu din SUA (2011) efectuat de Hagemann A. și colab., a analizat efectul economic dintre ovariectomia chirurgicală și supresia ovariană medicamentoasă, raportând o rată cost-eficacitate de 7,849\$ în favoarea ovariectomiei chirurgicale. După o perioadă de 2 ani de administrate de analogi ai GnRH, ovariectomia laparoscopică "*într-un timp*" s-a dovedit a fi o metodă de tratament mai accesibilă în ceea ce privește raportul dintre preț și eficacitate, costul mediu al tratamentului cu analogi ai GnRH fiind de la 3,966\$ vs. 2,536\$ în cazul ablației ovariene laparoscopice "*într-un timp*" [144]. În Republica Moldova, datele sunt similare celor din literatura de specialitate (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14 Cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale comparativ cu cea chimică

Tipul tratamentului, perioada de administrare și costul (preț/lei)			
<i>Ovariectomia laparoscopică</i>		<i>Ovariectomia chimică</i>	
Intervenția chirurgicală	1 513	Analogi GnRH	3 267x24 luni = 78 408
Anestezia generală 30 min cu intubare	350	3,75mg /28 zile x 24 luni (2 ani)	
Ziua/pat spitalizare anesteziologie și reanimare	982	Tamoxifen 20mg/zi nr.60x30luni (5 ani)	76,2 x 30 luni = 2 286
Ziua/pat spitalizare în secția de profil	254 x 3(zile) = 762		
Alte cheltuieli (pentru medicamente, materiale sanitare, hrană)	1 300		
Total	4 907		80 694

Cheltuielile financiare estimative în dependență de metoda de tratament selectată, redate în tabelul 3.15, demonstrează o diferență semnificativă între loturile de studiu, raportul dintre ovariectomia chirurgicală și tratamentul hormonal medicamentos (castrarea chimică) fiind de circa 1:16 în favoarea tratamentului chirurgical, ceea ce pentru Republica Moldova la momentul actual reprezintă date foarte valoroase. Cu toate că ovariectomia chimică este capabilă să producă o blocare reversibilă a funcției ovariene (castrare temporară), adică o supresie gonadică, această metodă fiind pe larg utilizată în SUA datorită morbidității scăzute și potențialului de reluare a menstruației la întreruperea tratamentului, dezavantajele acestei metode sunt perioada

de administrare îndelungată (minim 2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului. În ceea ce privește selectarea metodei ovariectomiei, cea laparoscopică s-a dovedit a fi mai economă comparativ cu cea chimică (4 907 față de 80 694 lei); mult mai sigură în ceea ce privește diminuarea numărului de estrogeni liberi circulanți (conform datelor din literatură, după OS chirurgicală nivelul de estrogeni a III-a zi postoperator diminuează cu 90-95%, iar după OS chimică – după 2-3 luni de tratament); diminuarea riscului de recidivare și metastazare (drept consecință a menopauzei ireversibile în cazul ovariectomiei chirurgicale); și respectiv, creșterea supraviețuirii [128,129,145]. La moment, totuși, nu sunt date certe în ceea ce privește avantajele și dezavantajele ovariectomiei (chirurgicală sau chimică), deoarece studii clinice randomizate de cohortă nu au avut loc. Castrarea chimică, spre deosebire de cea chirurgicală, reprezintă cum am mai menționat anterior, o metodă reversibilă în ceea ce privește restabilirea funcției ovarelor după stoparea tratamentului (Tabelul 3.15)

Tabelul 3.15 Avantajele și dezavantajele ovariectomiei chirurgicale și chimice în studiul prezentat

Ovariectomia chirurgicală	Ovariectomia chimică
<i>AVANTAJE</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Blocare ireversibilă a funcției ovarelor pentru pacientele ce nu-și mai doresc copii - Siguranță mai înaltă în ceea ce privește supraviețuirea - Mult mai economă (4 907 vs. 80 694 lei) - Posibilitatea de examinare și depistare a eventualelor mts intraabdominale - Diminuarea riscului de apariție a recidivelor/mts în ovare 	<ul style="list-style-type: none"> - Blocare reversibilă a funcției ovarelor - Restabilirea funcției reproductive la sistarea tratamentului - Posibilitatea de administrare la pacientele cu contraindicații pentru CHT/RT (maladii concomitente) sau ovariectomie chirurgicală - Posibilitatea de administrare la pacientelor somatic în stare gravă
<i>DEZAVANTAJE</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Incapacitatea restabilirii funcției reproductive - Declanșarea menopauzei precoce cu manifestările ei (osteoporoză, diminuarea libidoului, bufeuri de căldură, etc) - Supunerea riscului datorită reacțiilor adverse posibile și complicații anestezice și operatorii 	<ul style="list-style-type: none"> - Perioada de timp de administrare îndelungată (circa 2 ani) - Nesiguranță în ceea ce privește supraviețuirea după sistarea tratamentului - Costul exagerat (80 694 vs. 4 907 lei) - Stres psihologic îndelungat
<i>MOTIVELE</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Continuarea tratamentului complex după CHT/RT - Absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după CHT - Absența efectului CHT manifestat prin semne de avansare (mts pulmonare, osoase, hepatice, etc.) - Contraindicații pentru CHT/RT (maladii concomitente) - Înlăturarea mts ovariene, suspjecțiilor de cancer ovarian sau maladiilor concomitente ale organelor pelviene - Acordul pacientei 	
<i>CONTRAINDICAȚII</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Refuzul pacientei - Absența efectului clinico-paraclinic după 6 luni de tratament manifestat prin progresare 	

Din cele 70 de paciente ce au supraviețuit 2 ani și mai mult din L₀ ce au administrat analogi ai GnRH pe o perioadă de 2 ani, restabilirea funcției ovarelor a avut loc după o perioadă de 8 luni, media fiind de 10,2±3,6 luni. Într-un singur caz, pacienta a născut și un copil.

Preparatele utilizate cu scop de supresie a ovarelor, de obicei au fost suportate ușor de către paciente, reacțiile adverse de bază fiind legate de diminuarea cantității de estrogen liber circulant ce se manifestă prin bufeuri de căldură, diminuarea libidoului, amenoree, osteoporoză. Foarte rar au apărut grețuri, vome, hipotonie, insomnie, edem palpebral, accentuarea durerilor osoase. Aceleași efecte survin și în urma castrației chirurgicale, acestea însă nefiind reversibile și fără riscul de majorare ulterioară a nivelului de estrogen. În cazul ovariectomiei chirurgicale este necesară spitalizarea în staționar cu riscul apariției unor complicații postoperatorii, de aceea, este indicată pacienților cu o stare somatică bună. Ovariectomia chimică însă, poate fi administrată pacienților și în stare gravă cu contraindicații către alte metode de tratament.

Ar fi oportun să analizăm și cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale (laparoscopică și laparotomică). Datele obținute nu ne-au oferit o divergență semnificativă de preț, raportul fiind în medie de 1:1,2 (4 907 vs. 5 854 lei) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16 Cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale

Denumirea tehnicii	Tipul ovariectomiei	Laparoscopică (preț/lei)	Laparotomică (preț/lei)
Intervenția chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică)		1513	1499
Anestezia general 1h cu intubare		350 (30 min.)	703
Ziua/pat spitalizare anesteziologie și reanimare		982	982
Ziua/pat spitalizare în secția de profil		254x3(zile) = 762	254x5(zile) = 1270
Alte cheltuieli (pentru medicamente, material sanitar, hrană)		1300	1400
Total		4 907	5 854

Avantajele, dezavantajele, motivele efectuării ovariectomiei, precum și contraindicațiile dintre ovariectomia laparoscopică și cea laparotomică sunt redate în tabelul 3.17.

Tabelul 3.17 Avantajele și dezavantajele ovariectomiei laparoscopice și laparotomice în studiul prezentat

Ovariectomia laparoscopică	Ovariectomia laparotomică
<i>AVANTAJE</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Traumatism minor - Efect imunosupresiv mai diminuat - Efect ablastic mai accentuat - Capacitatea de examinare a tuturor organelor intraperitoneale cu depistarea eventualelor mts - Perioada de spitalizare mai scurtă - Mai sigură din punct de vedere tehnic - Mult mai rapidă - Perioada de convalescență mai diminuată - Diminuarea riscului de apariție a recidivelor/mts în ovare - Risc minor de apariție a complicațiilor operatorii 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacitatea de efectuare a intervențiilor chirurgicale lărgite în cazul depistării unui proces avansat - Capacitatea de înlăturare a maladiilor concomitente (ex. miom uterin)
<i>DEZAVANTAJE</i>	
-riscul apariției complicațiilor și reacțiilor adverse legate de anestezie și intervenție chirurgicală	
<i>MOTIVELE</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Continuarea tratamentului complex după CHT/RT - Absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după CHT - Absența efectului CHT manifestat prin semne de avansare (mts pulmonare, osoase, hepatice, etc) - Contraindicații pentru CHT/RT (maladii concomitente) - Acordul pacientei 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicații pentru ovariectomia laparoscopică (ex. aderențe intraabdominale) - Suspecție de cancer/mts ovariene sau proces neoplazic confirmat - Acordul pacientei - Continuarea tratamentului complex după CHT/RT - Absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după CHT - Absența efectului CHT manifestat prin semne de avansare (mts pulmonare, osoase, hepatice, etc) - Contraindicații pentru CHT/RT (maladii concomitente)
<i>CONTRAINDICAȚII</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Imposibilitate tehnică de efectuare a ovariectomiei (ex. aderențe intraabdominale) - Mts/cr ovarian avansat cu canceromatoză, ascită, etc. - Starea somatică gravă - Contraindicații anestezice - Refuzul pacientei 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicații anestezice - Refuzul pacientei - Starea somatică gravă

Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a cavității peritoneale și pelviene. Eventualele metastaze (hepatice, peritoneale) de dimensiuni mici, imposibil de detectat ecografic sau la examenul CT abdominal devin vizibile, ceea ce conduce la o determinare stadială corectă a bolii urmată de inițierea unui tratament adecvat. Leziunile asociate ovariene sau ale anexelor pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Indicații pentru supresia ovariană profilactică în L₁ (n=45; 64,2%) au fost menținerea majorată a nivelului de estradiol în sângele periferic postCHT în 28 de cazuri, contraindicații pentru tratament CHT (ulcer gastric, hepatita virală B sau C, tiroidită autoimună) - 5 cazuri (11,1%), maladii concomitente (miom uterin, chist ovarian) – 11 cazuri (24,4%), precum și un caz de refuz al pacientei la alte metode de tratament. În L₀ (n=51; 72,8%) - indicații pentru supresia ovariană profilactică a servit hiperestrogenemia postchimioterapică în 70,5% (n=36), contraindicații către alte metode de tratament în 5,8% (n=3), refuz al pacientei în 3 cazuri (5,8%) precum și în calitate de continuitate a tratamentului complex pe fon de hipoestrogenemie în 17,6% (n=9). Indicații pentru supresia ovariană paliativă în ambele loturi au fost semnele de avansare loco-regională și/sau la distanță (oase, ovare, plămâni, ficat).
2. Cheltuielile financiare estimative în dependență de metoda de tratament adjuvant utilizată, este în favoarea ovariectomiei, în special cea laparoscopică cu un raport de circa 1:16 față de castrarea chimică, pentru Republica Moldova acest factor având o importanță semnificativă.
3. În fiecare caz, la selectarea metodei de tratament adjuvant, este necesar de ținut cont de beneficiile potențiale ale metodei, efectele secundare posibile, precum și preferințele pacientei.

4. Rezultatele imediate și la distanță după tratamentul complex al pacientelor cu cancer mamar în perioada reproductivă

4.1. Progresarea cancerului glandei mamare

La momentul actual, tratamentul pacientelor cu CGM în perioada reproductivă este reprezentat de metode complexe de tratament (chirurgical, chimioterapic, radioterapic, hormonoterapic), care au drept scop diminuarea riscului de apariție a recidivelor și metastazelor, precum și prelungirea supraviețuirii pentru stadiile avansate de cancer prin stabilizarea sau regresia formațiunilor tumorale deja existente [76,147,148]. Cu toate acestea, pacientele în perioada reproductivă sunt expuse riscului de recidivare, astfel că aproximativ la 50-70% dintre cele care au fost supuse tratamentului complex vor apărea recidive sau metastaze [27]. Ovariectomia, este eficientă în mediu la o treime dintre pacientele cu CGM indiferent de RH, pe când în cazul tumorilor RH+ (RE+ și RP+), eficacitatea HT crește până la 50-70%, în cazul tumorilor cu un singur RH+ (RE+ sau RP+) - eficacitatea reprezintă în medie 33%, iar în tumorile RE- eficacitatea este de numai 11%. Femeile în perioada reproductivă, sunt RH+ circa 45% [145,146]. La unele paciente leziunile neoplazice nu pot fi înlăturate complet, fie din cauza localizării anatomice specifice sau din cauza dimensiunilor gigante, și în așa fel tratamentul complex prin toate metodele sus-menționate, conform subtipului molecular, formei morfologice, stadiului, ș.a. revoluționează managementul CGM avansat.

În cazul celor 140 de paciente incluse în studiu, metastaze sau recidive postoperatorii ale CGM au apărut la 56, ceea ce constituie 40%, dintre care la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente a L₁ și la 26 (37,1%) dintre 70 a L₀ (p=0,5160), dintre care din L_{1C} - n=5 din 45;11,1% și din L_{0A} - 7 din 51;13,7%, fără o pondere statistic semnificativă, respectiv p=0,6241 (Figura 4.1).

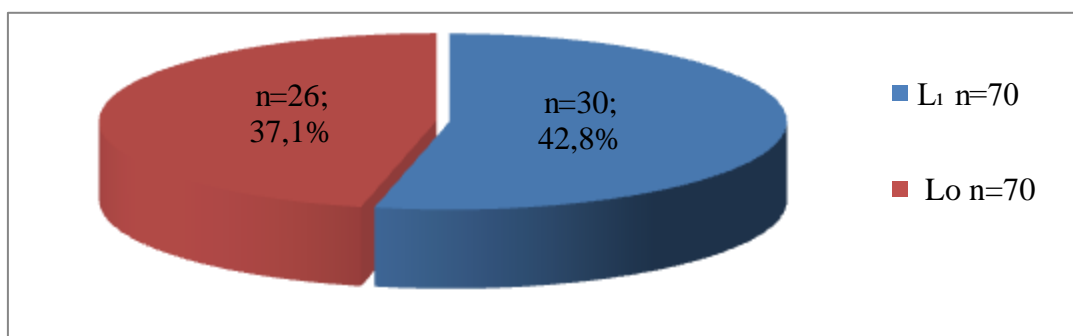


Figura 4.1 Rata generală de apariție a metastazelor în lotul de studiu (%)

Evoluția maladiei manifestată prin stabilizarea procesului, fără semne de progresare, nu a prezentat o pondere statistic semnificativă în L₁ și L₀, înregistrându-se o stabilizare a procesului la

40 din 45 de paciente (88,8%) la care a fost efectuată ovariectomia cu scop profilactic din L_{1C} și la 44 din 51, ceea ce constituie 86,2% din L_{0A} (p=0,2124) (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1 **Evoluția maladiei în lotul de studiu (%)**

Evoluția maladiei Lot de studiu	Evoluția maladiei		χ^2 , gl=1, p
	stabilizare	progresare	
L₁ (n=70)	40 (57,1%)	30 (42,8%)	$\chi^2=2,882$, p=0,0896
L _{1A} (n=46)	32 (69,5%)	14 (30,4%)	$\chi^2=13,841$, p=0,0002
L _{1B} (n=24)	8 (33,3%)	16 (66,6%)	$\chi^2= 5,243$, p=0,0220
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=10,361$, p=0,0013	$\chi^2=7,738$, p=0,0054	
L _{1C} (n=45)	40 (88,8%)	5 (11,1%)	$\chi^2= 53,594$,p=0,0001
L _{1D} (n=25)	0	25 (100%)	$\chi^2=11,332$, p=0,0008
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=28,154$, p=0,0001	$\chi^2=28,145$, p=0,0001	
L₀ (n=70)	44 (62,8%)	26 (37,1%)	$\chi^2= 9,110$, p=0,0025
L _{0A} (n=51)	44 (86,2%)	7 (13,7%)	$\chi^2=52,942$,p=0,0001
L _{0B} (n=19)	0	19 (100%)	$\chi^2= 35,535$,p=0,0001
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=102,581$, p<0,0001	$\chi^2=37,638$, p<0,0001	

În dependență de subtipurile luminale, evoluția CGM s-a manifestat diferit în ambele loturi de studiu (Tabelul 4.2), astfel, putem afirma faptul că tumorile LUM B prezintă o evoluție mai agresivă indiferent de tratamentul efectuat comparativ cu tumorile LUM A.

Tabelul 4.2 **Evoluția maladiei în dependență de subtipurile luminale**

Subtip luminal Lot de studiu	LUM A		LUM B		Total	
	stabilizare	progresare	stabilizare	progresare	stabilizare	progresare
L₁ (n=70)	31 (44,2%)	11 (15,7%)	9 (12,8%)	19 (27,1%)	40 (57,1%)	30 (42,8%)
L _{1A} (n=46)	26 (56,5%)	7 (15,2%)	6 (13,0%)	7 (15,2%)	32 (69,5%)	14 (30,4%)
L _{1B} (n=24)	5 (20,8%)	4 (16,6%)	3 (12,5%)	12 (50,0%)	8 (33,3%)	16 (66,6%)
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=8,031$, p=0,0046	$\chi^2=0,023$ p=0,8793	$\chi^2=0,003$ p=0,9530	$\chi^2=9,523$ p=0,0020	$\chi^2=8,316$ p=0,0030	$\chi^2=8,321$ p=0,0039
L _{1C} (n=45)	31 (68,8%)	2 (4,4%)	9 (20,0%)	3 (6,6%)	40 (88,8%)	5 (11,1%)
L _{1D} (n=25)	0	9 (36,0%)	0	16 (64,0%)	0	25 (100%)
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=29,475$ p=0,0001	$\chi^2=11,961$ p=0,0005	$\chi^2=4,987$ p=0,255	$\chi^2=26,420$ p=0,0001	$\chi^2=28,154$, p=0,0001	$\chi^2=50,089$ p<0,0001
L₀ (n=70)	20 (28,5%)	12 (17,1%)	24 (34,2%)	14 (20,0%)	44 (62,8%)	26 (37,1%)
L _{0A} (n=51)	20 (39,2%)	4 (7,8%)	24 (47,0%)	3 (5,8%)	44 (72,5%)	7 (13,7%)
L _{0B} (n=19)	0	8 (42,1%)	0	11 (57,9%)	0	19 (100%)
χ^2 , gl=1,p	$\chi^2=9,704$ p=0,0018	$\chi^2=11,319$ p=0,0008	$\chi^2=12,775$ p=0,0004	$\chi^2=23,200$ p=0,0001	$\chi^2=20,070$ p=0,0001	$\chi^2=42,663$ p<0,0001

Boala recidivantă sau metastatică a apărut aproximativ peste 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni) după intervenție chirurgicală, dintre care în L_1 peste o perioadă medie de 2,5 ani ($25,23 \pm 4,15$), iar L_0 - 1,8 ani ($18,26 \pm 2,41$).

Localizarea cea mai frecventă a mts a fost în plămâni ($n=19; 34,0\%$), urmată de cele osoase ($n=16; 28,5\%$), ovariene ($n=11; 19,6\%$) și hepatice - 8 cazuri, ceea ce constituie 14,2%. Recidive loco-regionale, sub forma nodulilor solitari sau metastaze cutanate, au fost înregistrate la 2 paciente din L_1 , care ulterior au fost din nou supuse intervenției chirurgicale. Frecvența și localizarea metastazelor și recidivelor în CGM sunt demonstrate în fig. 4.2.

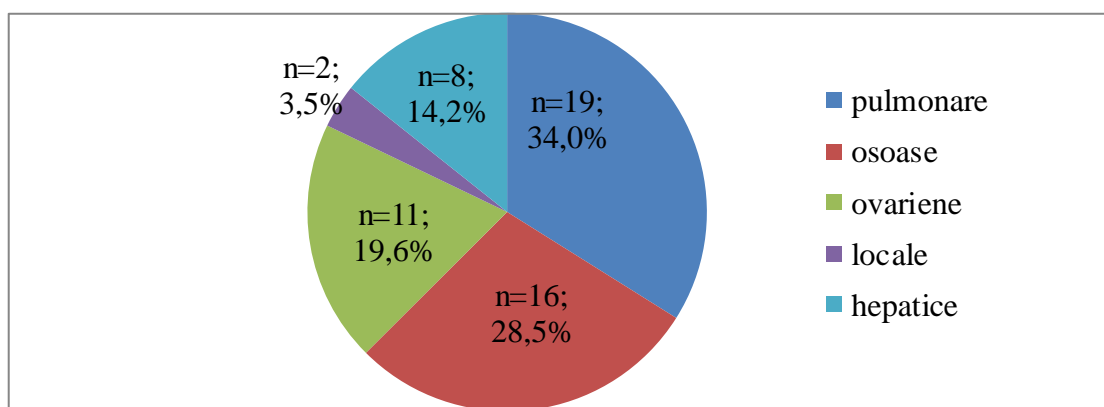


Figura 4.2 Frecvența și localizarea metastazelor în CGM (%)

Conform fig. 4.2, în majoritatea cazurilor ($n=54; 96,4\%$) CGM a metastazat pe cale limfogenă și hematogenă în sistemul osos (oasele tubulare mari, oasele bazinului, coloana vertebrală), în plămâni prin diseminare difuză, de obicei unilateral, în ovare și în ficat. Metastaze limfogene și hematogene în alte organe se înregistrează mult mai rar, iar în studiul prezentat nu au fost înregistrate astfel de cazuri. Pentru metastazele pulmonare ($n=19; 34,0\%$), dintre care 10 din L_1 ($52,6\%$) și 9 din L_0 , ceea ce constituie 47,3%, a fost caracteristică localizarea mai frecventă în plămânul drept – în 31,5% ($n=6$), decât în cel stâng – 15,7% ($n=3$) ($p=0,0481$) (Figura 4.3).

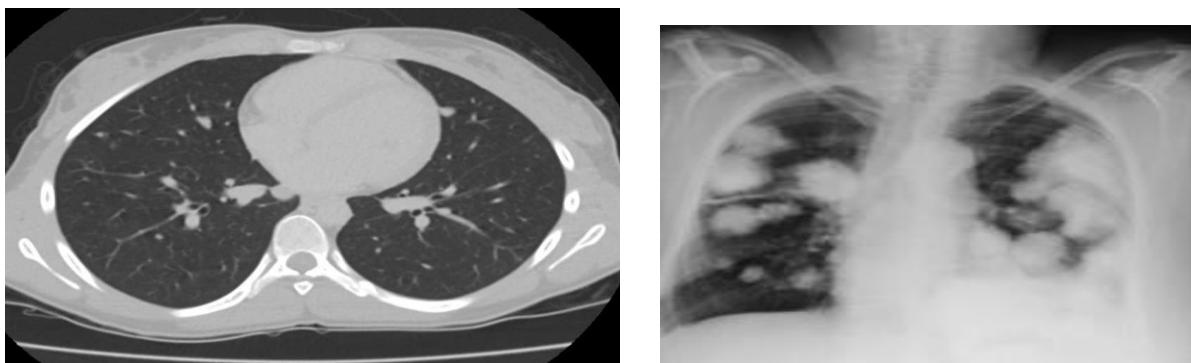


Figura 4.3 Imagine CT (a) și radiografia cutiei toracice (b) care pune în evidență formațiuni metastatice pulmonare bilateral

În 52,6% (n=10) a fost înregistrată o răspândire pulmonară difuză. Dimensiunea maximă în medie a formațiunilor nodulare a constituit $3,47 \pm 1,41$ cm (de la 1,5—6,2).

La toate cele 16 paciente cu leziuni osoase, dintre care 7 din L₁, ceea ce constituie 43,7% și 9 din L₀ (56,2%) (p=0,0579), afectarea porțiunii toraco-lombare și sacrale ale coloanei vertebrale a fost înregistrată la 9 paciente (56,2%), oasele bazinului – la 5 paciente (31,2%) și la câte o pacientă au fost depistate mts în femurul stâng și respectiv, în osul sternal (de la 2—9) (p=0,0362). Formațiunile au fost fie solitare, fie cu răspândire difuză (Figura 4.4)

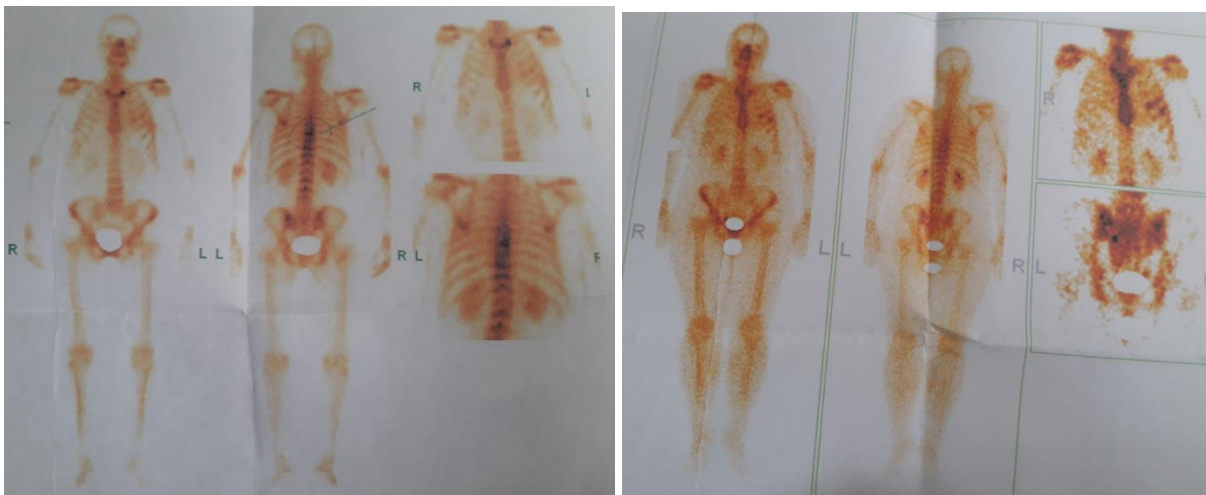


Figura 4.4 **Imagine radioizotopică a sistemului osos care pune în evidență mts difuze de CGM (stern, coaste, oasele bazinului)**

Metastazele ovariene (n=11;19,6%), dintre care 7 (63,6%) din L₁ și 4 (36,3%) din L₀, în toate cazurile au fost cu afectare unilaterală, dintre care numai în 2 cazuri (18,1%) a fost o afectare izolată numai a unui ovar fără răspândire în adiacență, pe când în restul cazurilor – 81,8% (n=9), intraoperator s-a depistat o invazie în trompa uterină adiacentă, ascită, invazia peritoneului visceral (n=7;63,6%), fiind necesar de efectuat un volum operator mult mai amplu. În cazul ovariectomiei chirurgicale cu scop profilactic nu au fost înregistrate metastaze (Figura 4.5 a și b).

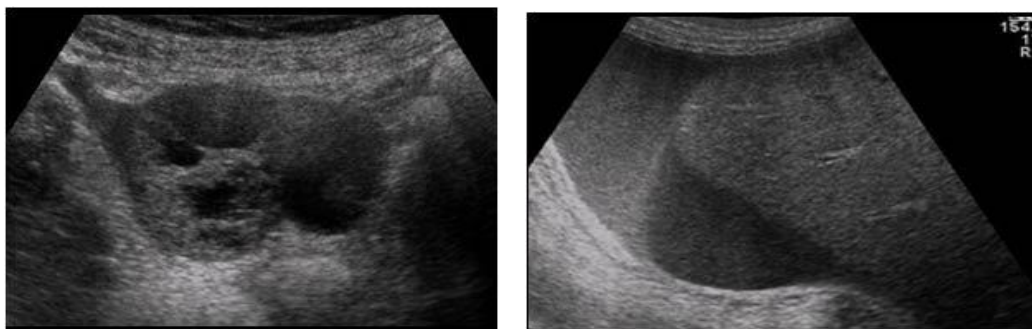


Figura 4.5 **Imagine USG a organelor bazinului mic care pune în evidență mts în ovarul drept (a) însoțit de ascită (b)**

Afectarea hepatică a fost înregistrată la 8 pacienți din 56, ceea ce constituie 14,2%, dintre care la 5 (62,8%) din L₁ și la 3 (37,5%) din L₀ (p=0.0345). În dependență de nivelul de afectare a ficatului, în 6 cazuri au fost depistate mts multiple în ambii lobi, ceea ce constituie 75,0%, iar în 2 cazuri (25,0%) – formațiuni unice hepatice.

A fost analizat și riscul de apariție preoperatorie și/sau postoperatorie a metastazelor în ganglionii limfatici regionali în dependență de nivelul de confirmare a afectării acestora. Astfel, invazia limfo-ganglionară a fost determinată în urma examenului clinico-paraclinic (USG, mamografic și citologic), ulterior, după intervenția chirurgicală propriu-zisă, fiind confirmat și histologic. În L₁, preoperator a fost suspexie de afectare a ggl la 42 de pacienți, ceea ce constituie 60,0% iar în L₀ – 50 de pacienți (71,4%) (p=0,0591), cu o pondere statistic ne semnificativă. Postoperator, afectarea limfo-ganglionară a fost confirmată la 26 de pacienți din L₁, ceea ce constituie 37,1% și la 40 de pacienți (57,1%) din L₀. Cea mai frecventă localizarea preoperatorie a ggl afectați atât în L₁ cât și L₀ au fost cei axilari - 92,8% (n=39) vs. 96,0% (n=48) (p=0,1581). Postoperator în L₁, a fost confirmată afectarea acestora numai în 14 cazuri, ceea ce constituie 53,8% (p=0,0022), reprezentând o pondere statistică semnificativă. Rezultate similare au fost obținute și în L₀, unde postoperator, invazia ggl axilari a fost confirmată numai în 27 de cazuri (67,5%), comparativ cu 48 de pacienți (96,0%) suspecți preoperator, respectiv p=0,0005. În ceea ce privește nivelul de afectare concomitentă a ggl axilari și subclaviculari, s-a înregistrat o corelație inversă celei precedente în ambele loturi de studiu cu o depistare a ggl preponderent postoperator, astfel în L₁ - postoperator - 38,4% (n=10) vs. preoperator - 7,14% (n=3) (p=0.0436), iar în L₀ – 30,0% (n=12) vs. 4,0% (n=2) (p=0.0014), fiind înregistrată o pondere statistică semnificativă. Ggl subscapulari, datorită localizării topografice și anatomice mai specifice, preoperator au fost practic imposibil de examinat, în timp ce în perioada postoperatorie a fost confirmată afectarea acestora în 3 cazuri atât în L₁ cât și L₀ (Figura 4.6 a și b).

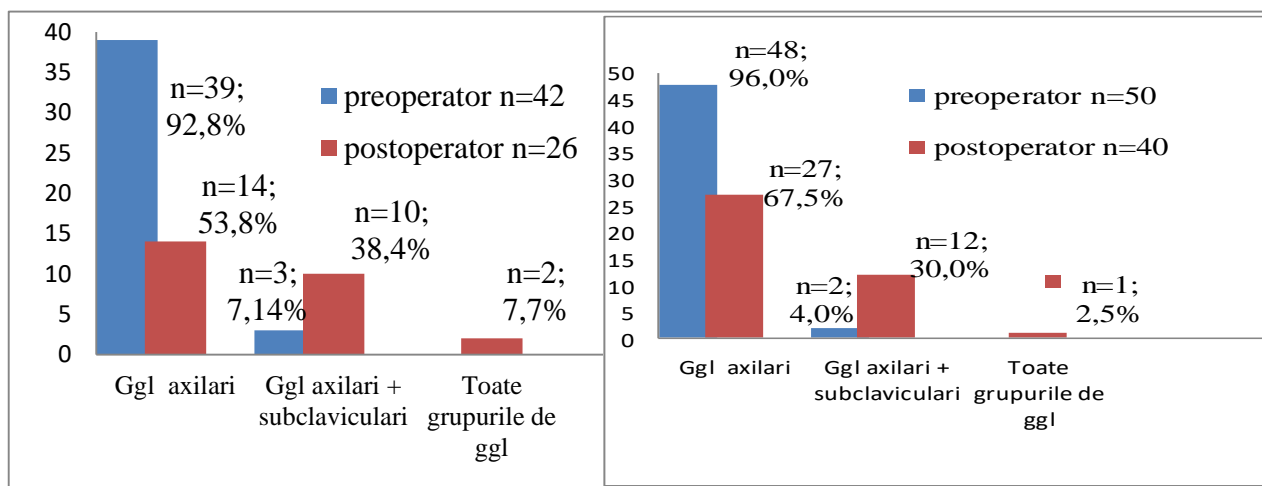


Figura 4.6 Rata de confirmare pre- și postoperatorie a cazurilor de afectare a ganglionilor limfatici regionali în L₁ (a) și L₀ (b) (%)

Afectarea ganglionară în dependență de subtipul luminal, a înregistrat următoarele rezultate – la 24 din cele 74 de paciente LUM A, ceea ce constituie 32,4% și la 42 din 66 de paciente (63,6%) LUM B au fost depistate postoperator metastaze în nodulii limfatici (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3 Rata confirmării postoperatorii a afectării ganglionilor limfatici regionali conform subtipului luminal al tumorii (%)

Lot de studiu	Subtipul luminal n=66		LUM A n=24		LUM B n=42	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
L ₁	26	39,4%	9	37,5%	17	40,4%
L ₀	40	60,6%	15	62,5%	25	59,5%
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=5,888$ p=0,0158		$\chi^2=2,985$ p=0,0841		$\chi^2=2,996$ p=0,0834	

Conform tabelului 4.3, fără o semnificație statistic semnificativă, dar totuși, o incidență mai mare a riscului de afectare limfo-ganglionară a fost înregistrată în L₀ (n=40;60,6%), față de 26 de paciente din L₁, ceea ce constituie 39,4% (p=0,0506). De asemenea, afectarea ggl regionali în subtipul LUM A și LUM B a fost mai mare în L₀ comparativ cu L₁ – n=15;62,5% vs. n=9;37,5% (p=0,0841) și respectiv – n=25;59,5% vs. n=17;40,4% (p=0,0834), fără o pondere statistic semnificativă.

Metastaze la distanță și recidivele locale în urma tratamentului complex au apărut la 56 de paciente din 140, ceea ce reprezintă 40,0%, dintre care în L₁ au fost înregistrate 30 cazuri din 70 (42,8%) de avansare loco-regională și sistemică, iar în L₀ – 26 din 70, ceea ce reprezintă 37,1% (p=0,05106). În rest la 84 de paciente (60,0%), pe perioada de cercetare în urma

examinării sistemice clinico-paraclinice, semne de metastazare sau recidivare nu au fost înregistrate.

Riscul de progresare al CGM după tratamentul chirurgical depinde de forma histologică, gradul de diferențiere, gradul de invazie a ggl regionali, precum și de rezultatul analizei imunohistochimice [27]. Pentru a verifica această ipoteză, în cadrul studiului am repartizat cazurile de progresare a CGM după tratamentul chirurgical radical (n=56;40,0%) conform parametrilor enumerați. Analizând frecvența progresării CGM din ambele loturi de studiu în funcție de rezultatul analizei histologice a tumorii și riscul de apariție a procesului neoplazic secundar, cel mai frecvent, în 29 din 56 (51,7%) boală metastatică s-a întâlnit în forma invaziv ductală a cancerului, în deosebi de tip schir în L₁ comparativ cu L₀ – 53,3% vs. 50,0% (p=0,8070). O rată destul de înaltă a fost înregistrată și în cazul carcinomului invaziv lobular cu apariție a recidivelor și metastazelor la 16 pacienți (28,5%), cu o ușoară prevalență de asemenea în L₁ comparativ cu L₀ – 30,0% vs. 26,9% (p=0,7090). Proporția dintre incidența formațiunilor secundare loco-regionale sau la distanță în ambele loturi nu a prezentat devieri semnificative (Tabelul 4.4)

Tabelul 4.4 **Rata apariției metastazelor conform formei morfologice (%)**

Forma histologică	Lot de studiu n=561		L ₁ n=30		L ₀ n=26		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	1%	c.a.	%	c.a.	%	
Invaziv ductal	29	51,7%	16	53,3%	13	50,0%	$\chi^2= 0,060$, p=0,8070
Invaziv lobular	16	28,5%	9	30,0%	7	26,9%	$\chi^2= 0,064$, p=0,7090
Invaziv mixt	5	8,9%	2	6,6%	3	11,5%	$\chi^2= 0,406$, p=0,5239
Mucinos	2	3,5%	1	3,3%	1	3,8%	$\chi^2= 0,010$, p=0,9202
Medular	4	7,1%	2	6,6%	2	7,7%	$\chi^2=0,025$, p=0,8742

Aceeași tendință a fost înregistrată și în urma cercetării în dependență de gradul de diferențiere al CGM. Cu cât gradul de diferențiere a tumorii este mai mic, cu atât și riscul de metastazare și recidivare este mai înalt indiferent de metoda de tratament selectată. În gradele înalte de diferențiere, riscul de progresare sistemică este redus, astfel în G₁ și G₂, riscul a constituit 5,31% (n=3), și respectiv, 19,6% (n=11) (p=0,5141). În cazul tumorilor G₃ riscul de metastazare s-a majorat brusc până la 59,0% (n=33), preponderent în L₀ – n=19;73,0% vs. n=14;46,6% în L₁. Pacienți cu grad de diferențiere G₄, au fost numai 9 cazuri din 56 (16,0%), probabil datorită faptului că tumorile cu acest grad de diferențiere progresează foarte rapid și, respectiv, la adresarea primară pacienții au fost deja cu stadiul IV, ceea ce nu a servit drept obiectiv în studiu. Pentru L₁ au fost caracteristice gradele înalte de diferențiere, astfel, cu G₁ au fost 6,6% în L₁ vs. 3,8% în L₀ (p=0,6439), iar cu G₃ – 23,3% în L₁ față de 15,3% în L₀

($p=0,4559$). O corelație inversă, a fost înregistrată în G_3 unde în L_1 au fost depistate metastaze sistemice și locale în 141 cazuri (46,6%), iar în L_0 – 19 cazuri, ceea ce constituie 73,0% ($p=0,076$) (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5 Rata apariției metastazelor conform gradului de diferențiere al tumorii (%)

Grad de diferențiere	Lot de studiu n=56		L_1 n=130		L_0 n=26		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
G_1	3	5,3%	2	6,6%	1	3,8%	$\chi^2=0,214, p=0,6439$
G_2	11	19,6%	7	23,3%	4	15,3%	$\chi^2=0,556, p=0,4559$
G_3	33	59,0%	14	46,6%	19	73,0%	$\chi^2=3,146, p=0,0761$
G_4	9	16,0%	7	23,3%	2	7,7%	$\chi^2=2,470, p=0,1160$

În cazul nivelului de afectare a ggl regionali, analizând frecvența progresării CGM din ambele loturi de studiu în funcție de confirmarea histologică a invaziei ggl regionali, s-a determinat invazia tuturor grupelor de ggl regionali (axilari, subclaviculari, subscapulari) ($n=33$; 58,19%), iar confirmarea invaziei numai a ggl axilari – 23 paciente ($n=23$; 41,0%) ($p=0,0503$). Din totalul de 56 de paciente incluse în studiu cu semne de progresare, rata de apariție a metastazelor a demonstrat o ascensiune treptată odată cu majorarea stadiului maladiei. Deci, dacă riscul de apariție a semnelor de avansare a tumorii în stadiul I a fost prezent la 2 paciente, ceea ce reprezintă 3,5% ($n=2$), atunci în stadiile II A - III B, acesta a constituit 16,0%-30,3% ($n=9-17$) ($p=0,0054$). Referitor la repartizarea pacientelor în loturile de studiu în dependență de rata de apariție a mts, aceasta a fost practic egală în toate stadiile cu o rată cuprinsă între 11,51% și 34,6%. Semne de avansare la cele 2 paciente cu stadiul I, au apărut în urma tratamentului cu analogi GnRH (Tabelul 4.6).

Tabelul 14.6 Rata apariției metastazelor conform stadiul bolii (%)

Stadiul bolii	Lot de studiu n=56		L_1 n=30		L_0 n=26		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
Stadiul I	2	3,5%	0	0	2	7,7%	$\chi^2=1,558 p=0,2120$
Stadiul II A	9	16,0%	6	20,0%	3	11,5%	$\chi^2=0,783 p=0,3918$
Stadiul II B	13	23,2%	6	20,0%	7	27,0%	$\chi^2=0,376 p=0,5899$
Stadiul III A	15	26,7%	6	20,0%	9	34,6%	$\chi^2=1,487 p=0,2227$
Stadiul III B	17	30,3%	12	40,0%	5	19,2%	$\chi^2=2,800 p=0,0943$

În dependență de subtipul luminal, o rată înaltă de metastazare și recidivare a fost înregistrată la pacientele cu subtipul LUM B comparativ cu LUM A – 59,0% vs. 41,0%, respectiv $p=0,0579$, ceea ce prezintă o importanță statistică semnificativă. În ambele loturi de

studiu, o rată mai înaltă de metastazare și recidivare, a fost înregistrată în subtipul LUM B comparativ cu LUM A, astfel în L₁ - 63,3% vs. 36,6% (p=0,0403), iar în L₀ – 53,8% vs. 46,1% (p=0,5824) (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7 Rata apariției metastazelor conform subtipului luminal (%)

Subtip luminal	Lot de studiu n=56		L ₁ n=30		L ₀ n=26		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
LUM A	23	41,0%	11	36,6%	12	46,1%	$\chi^2= 0,510$, p=0,4750
LUM B	33	59,0%	19	63,3%	14	53,8%	
χ^2 , gl=1, p	$\chi^2=3,596$, p=0,0579		$\chi^2=4,206$, p=0,0403		$\chi^2= 0,302$, p=0,5824		

Așadar, în rezultatul analizei parametrilor prezentați a fost demonstrată veridicitatea ipotezei care enunță că după o operație radicală progresează mai frecvent formele de schir ale CGM, gradul de invazie G₃ – G₄, stadiul III, implicarea în proces a tuturor grupelor de ggl regionali, precum și subtipul LUM B.

CGM metastatic poate fi considerat drept o boală independentă, cu un prognostic separat, ce impune o reevaluare atentă și luarea deciziilor terapeutice individuale. Toate cele 56 de paciente la care au fost depistate recidive și metastaze (n=30 în L₁ și n=26 în L₀), au fost urmărite în dinamică pentru o perioadă medie de 35,8±6,1 luni (6—45). Conform datelor literaturii de specialitate, supraviețuirea medie a pacientelor cu CGM avansat sistemic este de 18-24 luni, iar 5-15% dintre acestea pot atinge remisii complete durabile (supraviețuirea la 16 ani de 1,61%) [145]. Astfel, din totalul de 56 de paciente cu CGM metastatic – după confirmarea avansării maladii, pacientele au urmat tratament combinat – (+/-)CHT/RT paliativă + (+/-)ovariectomie chirurgicală sau chimică paliativă + (+/-)CHT/RT paliativă + tratament simptomatic în stadiile terminale. În CGM avansate loco-regional sau sistemic, sunt indicate aceleași protocoale de tratament ca și în formele fără semne de metastazare. CHT cu antraciline și/sau taxani este standardul actual. Schemele de tratament AC x 4, E/A→CMF x 4 determină rate crescute de răspuns clinic (studiile NSABP B-31 și NCCTG N9831) [109]. Ovariectomia paliativă prin metoda chirurgicală (L_{1D}) a fost efectuată la 25 de paciente (44,6%), iar cea chimică 1(L_{0B}) – la 19 paciente (34,0%) (p=0,0512). În restul 12 cazuri, ceea ce reprezintă 21,4%, mts au apărut în urma ovariectomiei profilactice, dintre care în 5 cazuri (8,9%) în L_{1C} și 7 (12,5%) – L_{0A}. Aceste paciente au urmat schema de tratament: (+/-)CHT/RT paliativă + tratament simptomatic în stadiile terminale. Principala indicație pentru ovariectomia paliativă au servit cazurile de mts ovariene ce au fost înregistrate la 11 paciente din L₁, și care, ulterior, au fost supuse

ovariectomiei prin abord laparotomic. În 3 cazuri din 11 (27,2%), deoarece a fost o afectare izolată numai a unui ovar fără semne clinico-paraclinice de progresare, a fost efectuată anexectomie unilaterală, pe când în restul cazurilor – n=8 (72,7%), deoarece intraoperator s-a depistat o invazie în trompa uterină adiacentă, ascită și chiar invazia peritoneului visceral (n=7;87,5%), s-a efectuat histerectomie subtotală cu anexele bilateral și cu înlăturarea peritoneului visceral. În toate 11 cazuri intervențiile chirurgicale (ovariectomia paliativă), au fost efectuate în mod programat. Letalitate postoperatorie nu a fost înregistrată. La pacientele din L₀, la care au fost depistate recidive cutanate în regiunea cicatricei postoperatorii (n=2), a fost efectuată intervenție chirurgicală în volum de excizia recidivei postoperatorii. Din cele 19 de paciente cu mts osoase, 8 au fost supuse tratamentului RT simptomatic al regiunilor cu sindrom algic pronunțat. În cazul pacientelor cu mts hepatice (n=8), a fost efectuat numai tratamentul CHT paliativ și cel simptomatic.

Așadar, se poate concluziona că riscul de progresare al CGM după tratament complex depinde de forma histologică a tumorii – s-a determinat că progresează mai frecvent formele schir-invazive ale CGM (n=29;51,7%); de gradul de diferențiere – tumorile slab diferențiate așa ca G₃ și G₄ prezintă un risc înalt de progresare (n=42;75,0%); de stadiul maladiei – ceea ce demonstrează că tumorile în stadiul III mai frecvent progresează (n=32;57,1%), de nivelul de invazie a ggl regionali – s-a demonstrat că maladia cu implicarea tuturor grupelor de ggl regionali progresează mai frecvent (n=33;59,0%), precum și în dependență de subtipul luminal – subtipul LUM B progresează mult mai rapid comparativ cu LUM A - n=33 din 66;50,0% vs. n=23 din 74;31,0%) (p=0,0486). A fost identificată o rată a supraviețuirii la 4 ani relativ mai înaltă la pacientele din L₀ în comparație cu pacientele din L₁– n=44;62,8% vs. n=40;57,1%, respectiv p=0,0457. Cu toate acestea, tehnica chirurgicală (ovariectomia) prezintă un șir de avantaje atât pentru pacientă, cât și pentru personalul medical în comparație cu cea chimică.

4.2. Rezultatele terapiei cancerului glandei mamare în perioada reproductivă

În CGM, deciziile, privind tactica de tratament și prognosticul în mod tradițional, sunt ghidate de markeri imunohistochimici, așa ca ER, PR, HER-2/neu și Ki67, împreună cu dimensiunea tumorii, stadiul și starea ganglionilor limfatici. Progresele internaționale referitor la o înțelegere mai profundă a subtipurilor luminal au oferit rezultate semnificative asupra biologiei tumorale și a celor mai bune modalități de tratament individualizat [6,71]. Discuțiile în comisii multidisciplinare formate din chirurg mamolog, oncolog medical, radioterapeut și anatomopatolog trebuie să conducă la o strategie terapeutică de integrare a tratamentului local și sistemic al CGM. Din ce în ce mai multe grupuri de experți și societăți, precum *Societatea*

Americană de Oncologie Clinică (ASCO), Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) și Grupul de experți St. Gallen, definesc o tactică de tratament pentru tumorile LUM A [134,146,147] (Tabelul 4.8). Orientările definitive, totuși, încă lipsesc. Datele disponibile în prezent sugerează că pacientele cu CGM subtipul LUM A pot să nu necesite CHT, ci numai HT. În cele din urmă, atât anatomia, cât și biologia tumorală ar trebui luate în considerație la decizia tacticii clinice de tratament.

Tabelul 4.8 **Recomandările de tratament în subtipul LUM A [134,146,147]**

Organizația	Subtipul LUM A	Recomandări
ESMO (Enkus E. și colab., 2015 [134])	ER+ HER-2/neu - Ki 67 scăzut ($\leq 10\%$, $\geq 30\%$) PR înalt ($\geq 20\%$)	<ul style="list-style-type: none"> Pentru LUM A: numai HT în stadiul I - IIA; CHT în stadiile avansate (4 sau mai mulți ggl, T₃ sau T₄) sau stadiul III-IV Pentru toate subtipurile LUM: tratament sistemic adjuvant în dependență de nivelele ER, PR, HER-2/neu și Ki67
ASCO (Harris L. și colab., 2016 [146])	Indiferent	Pentru ER/PR+, HER-2/neu-, ggl- , se decide următoarea tactică de tratament în dependență de: <ul style="list-style-type: none"> RS (scorul de recurență): în baza dovezilor sigure și a efectelor clinice dovedite ROR (riscul de recurență): în baza dovezilor sigure și a efectelor clinice dovedite
St Gallen (Curigliano G. și colab., 2017 [147])	Supraexpresia RH, proliferație diminuată, stadiu incipient	Fără CHT adjuvantă în stadiul I și II

Schema tratamentului complex se stabilește pentru fiecare caz individual luându-se în considerație beneficiile potențiale, efectele secundare posibile, precum și preferințele pacientei. Modalitățile de tratament complex al pacientelor cu CGM sunt redată în fig. 4.7.

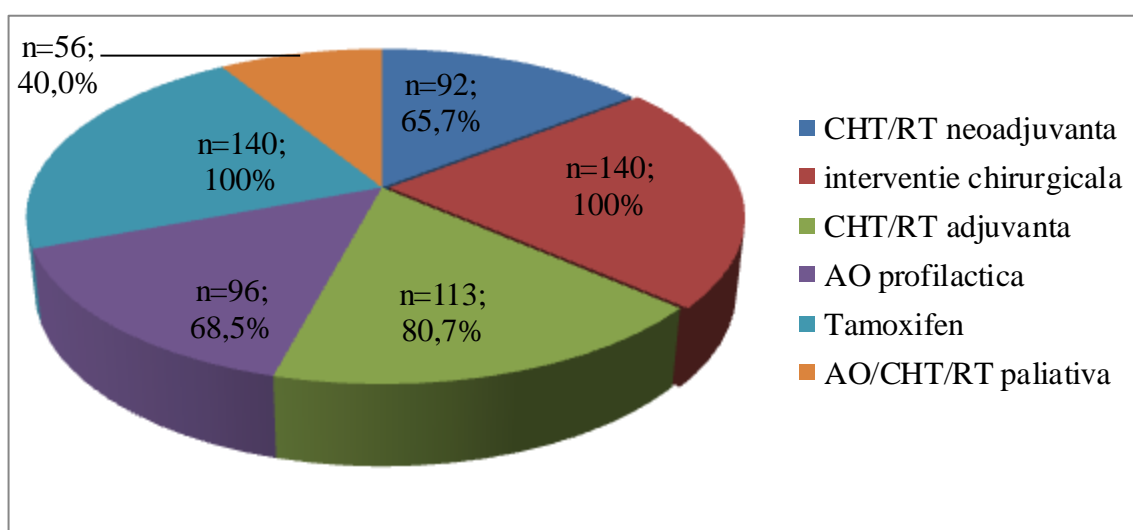


Figura 4.7 **Distribuția modalităților de tratament al CGM (%)**

Deci, după cum este redat în această figură, au fost supuse tratamentului CHT neoadjuvant 92 de paciente din 140, ceea ce reprezintă 65,7%, dintre care la 56 (40,0%) de paciente din L₁ și 36 (25,7%) de paciente din L₀ (p=0,0406), drept indicație pentru acestea fiind stadiul II B și III, afectarea ggl loco-regionali, subtipul luminal LUM A și LUM B, precum și grupele cu risc intermediar și crescut, ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate. Pacientele cu CGM au primit între 2 și 6 serii de tratament CHT după diferite scheme de tratament (CAF, AF, AC, AFM, CMF, FEC), perioada de administrare, schema și doza fiind determinate individual. Contraindicație pentru tratamentul CHT a servit neconfirmarea morfologică preoperatorie a cancerului (n=21), gradul înalt de diferențiere (G₁/G₂), absența semnelor de invazie ganglionară, precum și refuzul pacientei. În cazul pacientelor fără semne de avansare loco-regională sau sistemică, conform recomandărilor ESMO 2015/2017 și PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019), nu este indicat tratamentul cu citostatice [134-136]. Totuși, statusul ganglionar rămâne a fi una dintre cele mai importante caracteristici pentru definirea categoriei de risc și a deciziei terapeutice. La pacientele cu ggl pozitivi cât și negativi, protocoalele clinice naționale și internaționale pe bază de antracicline sunt net superioare față de CMF. La conferința St. Gallen (2019), a fost relatat faptul că 4 cicluri AC au o eficacitate similară cu 6 cicluri CMF la pacientele RE și/sau RP+ și cu 1-3 ggl axilari invadați. Pacientele cu RE și RP - necesită regimuri de CHT pe o perioadă mai îndelungată [148]. O meta-analiză a *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2012)*, a constatat că adăugarea de taxane la regimurile pe bază de antracicline conduc la scăderea ratei de recidivă și mortalitate. Regimurile "clasice" mai puțin intensive precum AC sau CMF sunt recomandate pacientelor cu ggl negativi, în timp ce, regimurile intensive așa ca AC→CMF, CAF, FEC100→docetaxel, asocierea de ciclofosamid, doxorubicin și paclitaxel, sunt mai frecvent indicate în cazul pacientelor cu ggl pozitivi [149]. Cu toate acestea, autorii au menționat faptul că nu dispun de informații sigure referitor la efectul CHT în dependență de subtipurile luminale. În lotul de studiu, schemele de tratament CHT au fost administrate conform cerințelor internaționale și a PCN-102 "Cancerul glandei mamare". Deoarece riscul de malignizare al CGM în perioada reproductivă este diferit, au fost elaborate mai multe sisteme de stratificare a riscului și apreciere a probabilității de recidivare sau metastazare după tratament complex. Majoritatea CGM, clasificate drept tumori cu risc sporit de recidivare/metastazare în primii 5 ani după tratament, conduc la o mortalitate crescută [150]. Conform ghidurilor ESMO și St. Gallen, PCN-102 "Cancerul glandei mamare" rezultatele depind de dimensiunea tumorii, statusul RH, forma histologică și starea ggl, existând câteva subgrupe prognostice (Tabelul 4.9)

Tabelul 4.9 **Definirea categoriilor de risc pentru pacientele cu CGM (ESMO și St. Gallen, 2017) [134,147]**

Categoriile de risc	Factori	
Risc scăzut	Vârsta > 35 ani Lipsa metastazelor în ggl (pN0) Tumora cu diametrul < 2 cm Grad de malignitate G ₁	Lipsa invaziei tumorale a vaselor Expresia HER-2/neu negativă Ki 67 <15% Expresia ER și PR pozitivă
Risc intermediar	Vârsta < 35 ani Lipsa metastazelor în ggl (pN0) În concordanță cu unul din factori: - ER/PR +; - HER-2/neu - negativ; - Ki 67 < 15- 30%, ER/PR -;	- Gradul de malignizare G ₂₋₃ ; - Invazia peritumorală a vaselor; - Prezența metastazelor separate (1-3) în gg regionali externi; - Tumoră pT > 2 cm
Risc sporit	Prezența metastazelor separate în ggl regionali (1-3 și mai mult) în concordanță cu ER și PR negativ, HER-2/neu – pozitiv și Ki 67 > 30%.	

Tot în baza aceluiași surse, se admite administrarea preparatelor chimioterapice pe o durată de 4-6 luni (6 cicluri la 3-4 săptămâni) și utilizarea taxanelor la pacientele cu risc crescut de recidivă, ceea ce în studiul prezentat a fost efectuat corespunzător. Astfel, efectul clinic al tratamentului CHT preoperator a fost determinat la 36 paciente din 56 din L₁, ceea ce reprezintă 64,2% și la 26 din 36 din L₀, ceea ce reprezintă 72,2% (p=0,0505), care s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50% sau mai mult, sau prin stagnare în evoluție a formațiunii tumorale. La restul 30 de paciente din totalul de 92 la care a fost efectuat tratamentul CHT, ceea ce reprezintă 32,6%, a fost înregistrat un efect clinic negativ cu semne de progresare loco-regională a procesului (Figura 4.8).

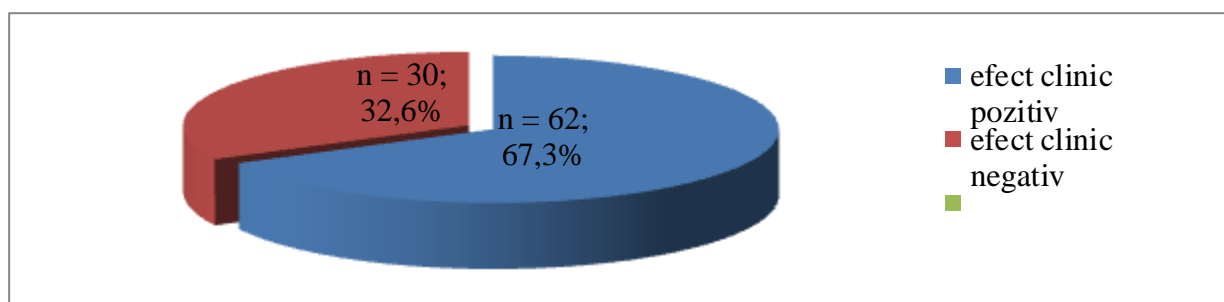


Figura 4.8 **Eficacitatea clinică al CHT neoadjuvante (%)**

Referitor la tratamentul radioterpic, conform American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, American College of Radiology, ASCO, Health Canada, PCN-102 "Cancerul glandei mamare" neoadjuvant nu se indică RT, cu excepția cazurilor când sunt procese locale de T₄, în caz de neeficacitate a tratamentului chimioterapic neoadjuvant, precum și la contraindicații medicale către intervenție chirurgicală. Scopul iradierii preoperatorii este stoparea progresării procesului tumoral prin diminuare a dimensiunilor tumorii [27]. În studiu, tratamentul RT preoperator a fost efectuat selectiv la 32 de paciente cu CGM din 140, ceea ce reprezintă

22,8%, dintre care la 26 (81,2%) din L₁ și 6 (18,7%) din L₀ (p=0,0049). Pacientele au fost supuse tratamentului RT asupra glandei mamare și ggl regionali cu doza sumară între 40 și 45 Gy cu 2-2,5 Gy pe ședință. Durata tratamentului, schema și doza au fost determinate individual. Drept indicații pentru tratamentul RT preoperator au fost stadiul maladiei, volumului intervenției chirurgicale, datele morfopatologice, a factorilor de risc și a vârstei pacientei, precum și lipsa efectului sau prezența contraindicațiilor față de tratamentul CHT administrat inițial. Efectul clinic pozitiv al tratamentului RT preoperator a fost înregistrat la 14 paciente din 26 a L₁, ceea ce reprezintă 53,8 % și toate pacientele (n=6) din L₀, ce s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50% și mai mult, sau prin stabilizarea evoluției procesului tumoral. În restul la 12 paciente din totalul de 32 la care a fost efectuat tratamentul RT, ceea ce reprezintă 37,5%, cu efect clinic negativ, constatându-se progresarea loco-regională a procesului (Figura 4.9).

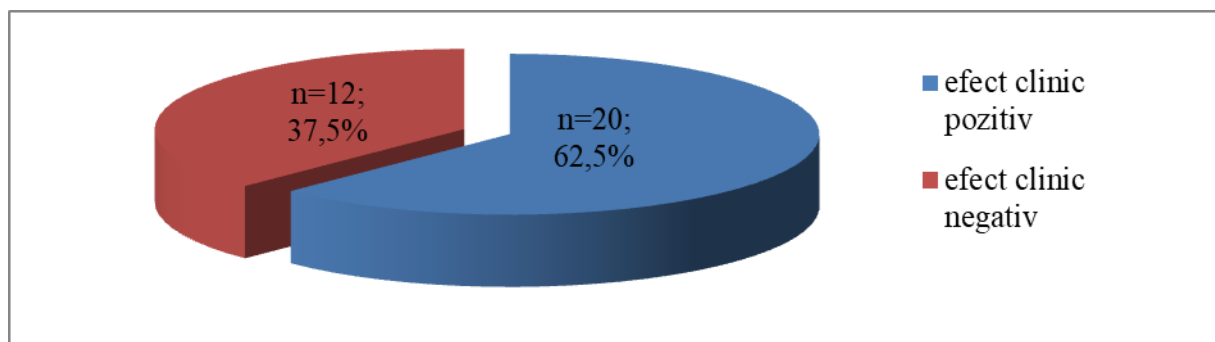


Figura 4.9 **Eficacitatea clinică a RT preoperatorii (%)**

De asemenea, am dori să menționăm că din cele 25 de paciente care au avut un rezultat clinic negativ în urma tratamentului cu citostatice și după aceasta au urmat tratamentul RT, la 14 s-a înregistrat un efect clinic pozitiv însoțit de stabilizarea sau micșorarea în dimensiuni a procesului tumoral, ceea ce reprezintă 56,0%.

Ulterior, după tratamentul sistemic neoadjuvant, pacientele din ambele loturi de studiu, au fost supuse intervenției chirurgicale radicale în volum fie de mastectomie tip Madden în 118 cazuri (84,2%) sau în volum de rezeecție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională la 22 paciente din 140, ceea ce reprezintă 15,7%, dintre care 9 paciente din L₁ (12,8%) și 13 – din L₀ (18,5%) (p=0,1361). Volumul intervenției chirurgicale a fost hotărât individual pentru fiecare pacientă în parte.

După intervenția chirurgicală de volum radical, a fost efectuat tratamentul CHT adjuvant complex la 113 paciente din 140, ceea ce reprezintă 80,7%, din L₁ fiind 52 de paciente (46,0%), iar din L₀ – 61 (53,9%) (p=0,0513). Cu toate că inițial, pentru tratamentul CHT adjuvant complex, au fost programate 127 de paciente, în unele cazuri, nu a fost efectuat din cauza mai multor motive cum ar fi refuzul pacientei – 3 cazuri, acutizarea ulcerului gastric și a hepatitei

virale C – 5, alterarea stării generale manifestată prin vome, grețuri, cefalee, fatigabilitate și majorarea valorilor ALAT și ASAT) – la 6 paciente.

Conform ghidurilor *ASCO (2016) și St. Gallen (2017)*, tratamentul CHT adjuvant este indicat pacienților cu forme histologice de carcinom invaziv cu diametrul tumorii ≥ 1 cm și/sau orice dimensiune asociate cu mts ganglionare (N+), iar la paciențele fără ggl afectați (N₀), tratamentul adjuvant este indicat conform factorilor de risc enumerați anterior [146,147]. În ceea ce privește perioada de timp după intervenție chirurgicală când poate fi inițiat tratamentul cu citostatice, majoritatea experților sunt de părere cu necesitatea inițierii CHT adjuvante peste o perioadă de 3-4 săptămâni după intervenția chirurgicală [153,154]. În lotul de studiu, limita de timp a variat între 21 și 36 zile, cu perioada de timp medie de 29±6 zile. Paciențele au fost selectate pentru tratamentul CHT în dependență de criteriile enumerate anterior, iar schemele de tratament CHT au rămas identice în cazul pacienților la care preoperator s-a înregistrat o dinamică pozitivă însoțită de stabilizarea sau regresia procesului neoplazic (62 din 92 cazuri; 67,3%), iar în lipsa efectului tratamentului CHT preoperator însoțit de o progresare locală, ceea ce s-a înregistrat 30 din 92 de pacienți (32,6%), tratamentul a fost modificat ($p=0,0051$). Paciențele, care nu au primit tratament neoadjuvant cu citostatice ($n=21$; 18,5%), au urmat scheme standarde de tratament cu antraciline și taxani conform PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019). În ceea ce privește perioada de timp de administrare a citostaticelor, aceasta rămâne a fi o problemă controversată: se admite că o durată de administrare de 4-6 luni (6 cicluri la 3-4 săptămâni) este recomandată la paciențele cu risc crescut de recidivă [153]. Asemenea date au fost obținute și în urma analizei pacienților din lotul de studiu ce în mediu au efectuat câte 4-6 cicluri de CHT cu un interval de 21 de zile. Perioada de administrare a tratamentului CHT adjuvant, schema și doza au fost determinate individual în dependență de dimensiunile tumorii, afectarea ggl loco-regionali, forma histologică a tumorii, rezultatul analizei imunohistochimice, gradul de diferențiere precum și datele clinico-paraclinice anterioare. Eficacitatea CHT adjuvante la 102 din 113 pacienți, ceea ce constituie 90,2%, a înregistrat un efect pozitiv, manifestându-se prin stabilizare locoregională și sistemică la 45 de pacienți din L₁, ceea ce reprezintă 86,5% și la 57 de pacienți din L₀, ceea ce reprezintă 93,4% ($p=0,0412$).

Radioterapia reprezintă o parte integrală a tratamentului CGM, urmărește scopul obținerii unui control local fără recidive și metastaze și prin aceasta a creșterii duratei supraviețuirii și a calității vieții. RT se aplică în funcție de stadiul maladiei, volumului intervenției chirurgicale, datele morfopatologice, a factorilor de risc și a vârstei pacientei. Tratamentul RT adjuvant a fost efectuat în 80 de cazuri din 140 ceea ce reprezintă 57,1%, fiind inițiat fie anterior sau după tratamentul CHT. Conform American Society for Therapeutic Radiology and Oncology,

American College of Radiology, ASCO, Health Canada, RT adjuvantă trebuie începută imediat după cicatrizarea plăgii postoperatorii și după dispariția limforeei. În cazurile când se administrează CHT adjuvantă, RT va fi secvențială, după finisarea acesteia, dar nu mai târziu de 6 luni după tratamentul chirurgical, sau, în cazul prezenței unor factori multipli de risc pentru recidivă, concomitentă, intercalată între administrările de citostatice. În pofida faptului că RT este recomandată la pacientele cu tumori T3 și T4 cu ggl axilari pozitivi, totuși, nu sunt date suficiente în literatură ce ar argumenta necesitatea efectuării RT adjuvante la pacientele cu 1-3 ggl axilari pozitivi, excepție făcând RT ggl mamari interni când tumora primară (> 2 cm) a fost situată central sau în cadranele interne, sau când există semne clinico-imagistice de afectare a ggl mamari interni [90]. În lotul de studiu, RT în 75 de cazuri (93,7%) a fost efectuată după finisarea tratamentului CHT, numai în 5 cazuri (6,2%) a fost efectuată postoperator după cicatrizarea plăgii și absența limforeei la paciente cu contraindicații pentru tratamentul cu citostatice. Unele surse relatează că RT adjuvantă poate ameliora supraviețuirea pacienților cu CGM cu vârsta până la 50 de ani și cu un risc crescut (≥ 4 ggl invadați) [27,90].

Din cele 19 paciente, 8 (42,1%) au beneficiat de tratament RT paliativ pentru sindrom algic pronunțat datorită mts în oase, dintre care 5 din L₁, ceea ce constituie 62,5% și 3 din L₀ (37,5%), cu scop simptomatic de a diminua durerea locală, și nu a influențat în nici un fel rata de supraviețuire. Deci, cu toate că o mare parte din datele literaturii sunt rezervate referitor la necesitatea utilizării tratamentului RT preoperator, părerea noastră este că utilizarea acestui tip de tratament ar putea fi favorabilă în tratamentul complex al CGM, ceea ce a și fost demonstrat în studiu.

Odată cu înțelegerea mai profundă a mecanismelor patogenetice și a analizei imunohistochimice ale tumorilor, au fost elaborate metodele de tratament hormonal pentru pacientele în perioada reproductivă în dependență de categoriile de risc (Tabelul 4.10)

Tabelul 4.10 Metodele de tratament în dependență de stadiu și grupurile de risc

Categorii de risc	Risc minim, intermediar	Risc sporit
Stadiul 0 (TisN0M0)	Forma unicentrică -Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) -Radioterapie Forma multicentrică -Tratament chirurgical (mastectomie) -Radioterapie	
Stadiul I	-Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) -Radioterapie	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie (TMX)
Stadiul II A	-Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (mastectomie)

	-Radioterapie după operațiile organomenajante	-Radioterapie -Hormonoterapie
Stadiul II B	-Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie
Stadiul III A	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie	- Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie
Stadiul III B, III C	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie	-Polichimioterapie neadjuvantă -Tratament chirurgical (mastectomie) -Radioterapie -Hormonoterapie

După cum am menționat anterior, sursa principală de estrogeni la femeile în perioada reproductivă o reprezintă ovarele, de aceea, este foarte important la aceste paciente cu LUM A și LUM B în perioada reproductivă pentru a obține un efect clinico-paraclinic mai evident, de a inhiba funcția ovarelor (fie chirurgical, fie medicamentos) cu o eficacitate conform surselor internaționale de circa 50% [9,10]. Pe cale chirurgicală, precum am menționat anterior, ovariectomia poate fi efectuată fie laparoscopic, fie laparotomic. Ovariectomia chimică a fost efectuată utilizând analogi GnRH (Tabelul 4.11)

Tabelul 4.11 **Hormonoterapia în premenopauză**

Analogi GnRH	Doza	Modalitatea de administrare	Timpul administrării
Goserilin (Zoladex®)	3,6 mg 10,8 mg	S.C. S.C.	la 28 zile <i>sau</i> la 3 luni
Leuprolide (Lucrin®)	3,75 mg 11,25 mg	I.M. I.M.	la 28 zile <i>sau</i> la 3 luni
Triptorelin (Dipheriline®)	3,75 mg	I.M.	la 28 zile
Modulatori selectivi de receptori estrogenici (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)			
Tamoxifen (Nolvadex®)	20 mg	P.O.	Zilnic

Determinarea tacticii de tratament hormonal este multifactorială, în dependență de: profilul imunohistochimic al tumorii; comorbiditățile prezente; rezultatele tratamentului administrat anterior; indicațiilor și contraindicațiilor prezente, desigur, și de acordul pacientei pentru metoda de tratament selectată. În dependență de gradul de radicalitate, metoda chirurgicală s-a dovedit a fi cea de elecție în tratamentul complex al pacientelor cu CGM subtip LUM A sau B, ceea ce reduce volumul de estrogeni liberi circulanți în proporție de 90%. Prioritate are totuși, înlăturarea definitivă a ovarelor pe cale laparoscopică cu descrierea anterioară a avantajelor acestei metode. Inhibiția ovariană pe cale chimică reprezintă o metodă de alternativă pentru pacientele tinere ce doresc ulterior de a păstra funcția reproductivă [152].

Factorii individuali, cum ar fi riscul de recidivă și metastazare, dorința pacientei (ex. fertilitatea) trebuie incluși în decizia cu privire la tipul ablației ovariene.

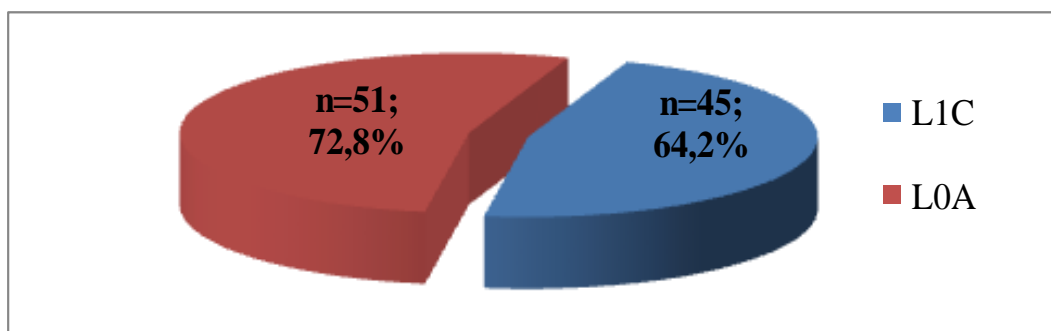


Figura 4.10 Repartizarea pacienților în rezultatul ovariectomiei chirurgicale profilactice în L_{1C} și L_{0A} (%)

După cum este redat în figura 4.10, cu scop profilactic, ovariectomia a fost efectuată la 96 de paciente din 140, ceea ce reprezintă 68,5%, dintre care din L_{1C} fiind 45 de paciente, ceea ce reprezintă 64,2% iar din L_{0A} – 51 din 70 (72,8%) (p=0,0473). Ovariectomia chirurgicală a fost efectuată imediat după finalizarea tratamentului CHT/RT adjuvant, în calitate de indicații servind pentru pacientele din L_{1C} – absența amenoreei induse postCHT prin menținerea majorată a nivelului de estradiol în 28 de cazuri (62,2%), prezența bolilor concomitente cum ar fi miomul uterin, chistul ovarian gigant – 11 cazuri (24,4%), în 5 cazuri, ceea ce reprezintă 11,1% - contraindicații pentru alte metode de tratament (hepatita virală B și C, ulcer gastric în acutizare), precum și un caz de refuz al pacientei la tratamentul CHT/RT. Indicații pentru cele 51 de paciente din L_{0A} pentru AO profilactică au servit: menținerea majorată a estradiolului postCHT – 36 cazuri, ceea ce reprezintă 70,5%, contraindicații pentru tratamentul cu citostatice (hepatita virală B și C) – 3 cazuri (5,8%), precum și refuzul pacientei de la alte metode de tratament în 3 cazuri, ceea ce reprezintă 5,8%. În 9 cazuri (17,6%), ovariectomia chimică profilactică a fost efectuată în calitate de continuitate a tratamentului complex după CHT/RT chiar dacă supresia ovariană a fost deja instalată. Indiferent de metoda de AO selectată, datele literaturii oferă informație despre o eficacitate practic similară în tumorile LUM A – 51-71%, comparativ cu tumorile LUM B unde eficacitatea reprezintă 29-33% [151]. În studiu, 31 din 45 de paciente (68,8%) au fost LUM A în L₁ și 28 din 51 (54,9%) – în L₀, respectiv p=0,066, cu o pondere statistic nesemnificativă. Deci, pentru subtipul LUM A, în L₁ eficacitatea a constituit 74,1% (23 din 31) față de L₀ unde eficacitatea LUM A a constituit 67,8% (19 din 28 paciente) cu un raport de 1:1, respectiv. Rezultate similare au fost obținute și în urma analizei LUM B în ambele loturi de studiu, astfel în L₁ unde cu scop profilactic a fost efectuat la 14 din 45 de paciente cu LUM B - eficacitatea a constituit 32,5% (7 din 14) și în L₀ – 78,2% (18 din 23) cu un raport de 1:2, respectiv p=0,0052. De asemenea, cu toate că din punct de vedere economic, nu există o

diferență semnificativă între metodele chirurgicale de ablație ovariană, din punct de vedere tehnic însă, ovariectomia laparoscopică s-a dovedit a fi o metodă mult mai sigură, rapidă, puțin traumatizantă cu efect imunosupresiv mult mai redus, permite o vizualizare amplă a tuturor organelor intraperitoneale, mai ablastică comparativ cu cea laparotomică, convalescență scurtă, cu reabilitarea postoperatorie rapidă (2-3 zile față de minim 5-6 zile în laparotomie). Argumentele enumerate mai sus, respectarea riguroasă a măsurilor aseptice și ablastice reprezintă un argument important în alegerea metodei de tratament. Toate aceste relații sunt în favoarea ovariectomiei laparoscopice, în opinia noastră reprezentând o metodă chirurgicală de bază în comparație cu ovariectomia laparotomică. Diferențe semnificative în L_0 privind eficacitatea ovariectomiei chirurgicale în dependență de abordul chirurgical nu au fost înregistrate. Când este vorba despre ovariectomia chirurgicală și cea chimică, cu toate că din punct de vedere economic este o diferență semnificativă cu un raport de 1:16 ceea ce pentru țara noastră este foarte important, totuși cea chimică, oferă pacientei șansa de restabilire a funcției reproductive la finisarea tratamentului medicamentos, nefiind însă date sigure în literatura de specialitate referitor la riscul ulterior de recurență al maladii.

Rolul ovariectomiei și a TMX care a fost administrat la toate cele 140 de paciente LUM A și LUM B incluse în studiu după tratamentul cu citostatice este bine stabilit. La ora actuală, sunt puține date referitor la calitatea vieții și eficiența cost-beneficiu a TMX vs. ablația ovariană. Administrarea preparatelor hormonale de linia a II-a (TMX) pe fond de lipsă a instalării amenoreei, oferă puține rezultate pozitive. Aceasta o demonstrează rezultatele studiului EORTC (2014), unde a fost constatat că administrarea de TMX în combinație cu ovariectomia (chimică sau chirurgicală), prezintă o eficacitate de 71%, comparativ cu pacientele care au primit monoterapie (TMX sau ablație ovariană) cu o eficacitate de 33 și 29% [153]. Acest proces a fost demonstrat și în lotul de studiu, unde eficacitatea tratamentului combinat dintre TMX și ovariectomie a constituit 96 din 140 paciente, ceea ce reprezintă 68,5%, dintre care 45 de paciente din L_1 , ceea ce reprezintă 64,2% și 51 din L_0 – 72,8% ($p=0.0618$). Pacientele care au fost supuse numai monoterapiei nu au fost incluse în studiu.

În 56 cazuri, la pacientele cu CGM în perioada reproductivă au apărut recidive sau metastaze după mastectomie peste o perioadă medie de aproximativ 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni). Comparativ cu pacientele supuse tratamentului complex din start, în cazul pacientelor fără AO, intervalul de timp între intervenția chirurgicală și dezvoltarea bolii metastatice ≤ 2 ani – s-a înregistrat la 19 vs. 4 paciente (34,0% vs. 7,1%), iar pentru un interval >2 ani – 25 vs. 8 paciente (44,6% vs. 14,2%) ($p=0,0499$) (Figura 4.11). Deci, se poate de argumentat faptul că în cazul

pacientelor supuse din start tratamentului complex, scade atât riscul de apariție a mts, cât și sporește prelungirea perioadei de timp până la apariția semnelor de progresare a maladiei.

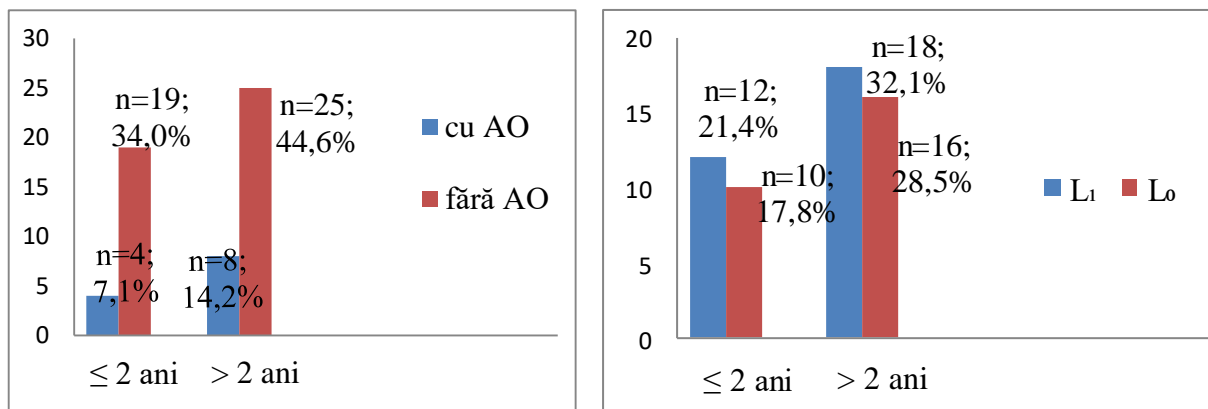


Figura 4.11 Perioada de timp de apariție a recidivelor și metastazelor (%)

Reieșind din figura 4.11, pentru L₁, intervalul de timp între intervenția chirurgicală și dezvoltarea bolii metastatice ≤2 ani – s-a înregistrat la 22 (39,2%) paciente, iar pentru un interval >2 ani – 34 (60,7%) paciente (p=0,0061). Studiile publicate anterior au sugerat, ideea că utilizarea a 2 metode de tratament îmbunătățesc considerabil prognosticul CGM incluse în grupul cu risc față de monoterapie [149]. Datele literaturii relatează prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pentru pacientele cu CGM în forme avansate, pe de o parte [150], și pe de altă parte conduc la îmbunătățirea supraviețuirii fără recidivă [151]. Inhibiția ovariană (chirurgicală sau chimică) în formele avansate de CGM este indicată concomitent cu TMX, la pacientele care nu au primit/au întrerupt HT > 1 an. Datele disponibile actuală sugerează că asocierea agoniștilor de GnRH și TMX ar fi superioară în toți parametri analizați față de agoniștii GnRH de sinestătători.

CGM metastatic poate fi considerat drept o boală independentă, cu un prognostic separat, ce impune o reevaluare atentă cu decizii terapeutice individuale. Antracilinele și taxanii sunt cei mai activi agenți chimioterapici, utilizarea cărora în regimuri variate, atât ca mono- cât și ca polichimioterapie, cresc ratele de răspuns și timpul până la progresarea bolii [87]. Schemele de tratament AC x 4, E/A→CMF x 4 determină rate crescute de răspuns clinic (studiul DBCG776 2017) [154]. Pacientelor cu semne de recidive și/sau metastaze din lotul de studiu (n=56), au fost administrate schemele de tratament descrise mai sus + ovariectomie paliativă (la necesitate) + CHT/RT paliativă (la necesitate) + tratament simptomatic în stadiile terminale. Aceste 56 de paciente au fost supravegheate în dinamică la intervale stabilite de timp, fiind supuse examenului clinic și paraclinic sistematic. Analiza indicatorilor de eficacitate a tratamentului și supraviețuirea a avut loc până la survenirea decesului pacientei sau până în septembrie 2018.

Supravegherea în dinamică a pacientelor a fost efectuată pentru o perioadă medie de $48,3 \pm 3,64$ luni (de la 8—92).

În grupul pacientelor cu CGM metastatic ($n=56$) – 42 de paciente, ceea ce reprezintă 75,0%, au decedat după un interval de timp de la 6 până la 24 luni după apariția semnelor de progresare sistemică, dintre care din L_1 24 de paciente (80,0%) și din L_0 – 18 (69,2%) ($p=0,0509$) din cauza progresării maladiei. Între 2 și 3 ani au decedat 9 paciente (16,0%), dintre care 3 (10,0%) din L_1 și 6 (23,6%) din L_0 , respectiv. Cele 5 paciente ce au supraviețuit peste 3 ani, ceea ce constituie 5,3% au fost din L_1 – 3 (10,0%) și din L_0 – 2 (7,7%) și au decedat după un interval de $38,2 \pm 6,32$ luni din cauza generalizării procesului.

În dependență de stadiul maladiei, rata de supraviețuire la un an comparativ cu 4-ani a constituit 87,8% vs. 60,0%, dintre care, în stadiul I a constituit 100% vs. 95,6%; pentru stadiul II A – 97,4% vs 82,0%; stadiul II B – 95,1% vs. 61,0%; stadiul III A – 75,0% vs. 20,0% ($p=0,0043$) și pentru stadiul III B – 47,0% vs. 5,8% ($p=0,0023$) cu o pondere statistic semnificativă (Tabelul 4.12)

Tabelul 4.12 Rata de supraviețuire la un an și 4 ani conform stadiului maladiei (%)

Rata de suprav.	Stadiul I n = 23		Stadiul II A n = 39		Stadiul II B n = 41		Stadiul III A n = 20		Stadiul III B n = 17		Total n = 140	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1 an	23	100%	38	97,4%	39	95,1%	15	75,0%	8	47,0%	123	87,8%
2 ani	22	95,6%	34	87,1%	28	68,3%	8	40,0%	6	35,3%	98	70,0%
3 ani	22	95,6%	32	82,0%	26	63,4%	6	30,0%	3	17,6%	89	63,5%
4 ani	22	95,6%	32	82,0%	25	61,0%	4	20,0%	1	5,8%	84	60,0%

La momentul analizei datelor statistice (01.09.2018), 84 de paciente continuă tratamentul cu TMX 20 mg/zi. Luând în considerare supravegherea în dinamică a pacientelor pentru o perioadă medie de $48,2 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea ”de facto” la un an a constituit 87,8% ($n=123$), la 2-ani – 70,0% ($n= 98$), la 3 ani – 63,5% ($n=89$), iar după la 3-ani – 60,0% ($n= 84$).

Așadar, rezultatele menționate indică criteriul major pentru eficiența ovariectomiei, în special, a celei chirurgicale confirmând lipsa de progresare a CGM sau stabilizarea procesului tumoral pentru cazurile avansate cu prelungirea supraviețuirii. În studiu, eficacitatea ovariectomiei în calitate de tratament complex de I linie la pacientele cu CGM în perioada reproductivă a constituit: răspuns obiectiv în 68,5% cazuri, iar intervalul mediu până la progresare – $20,43 \pm 3,28$ luni. Supraveghind în dinamică pacientele pentru o perioadă medie de $48,2 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea la un an a constituit 87,8%, iar 4-ani – 60,0%. În final s-a apreciat că ovariectomia în tratamentul complex al CMGM reprezintă o modalitate de tratament sigur, bine tolerată de către paciente și cu o eficacitate înaltă.

4.3. Supraviețuirea reală și prognozată a pacienților cu cancer al glandei mamare după tratament complex.

CGM dispune de o variabilitate mare din punct de vedere clinic, morfologic, imunohistochimic și a tratamentului efectuat, de aceea evoluția sa biologică este dificil de prognozat. În conformitate cu ghidurile elaborate pentru evaluarea valorilor prognostice și predictive a markerilor IHC, diverși autori au păreri diferite, uneori contradictorii (Tabelul 4.13). Maisonneuve P. și colab. (2014), [151] au demonstrat că pacientele cu CGM nemetastatic, subtip luminal A prezintă o rată de supraviețuire mai înaltă fără progresare la o distanță de 10 ani comparativ cu tumorile LUM B indiferent de nivelurile PR și Ki67. Rocca A. și colab. (2015), [152] au raportat beneficiul tratamentului hormonal de primă linie la pacientele cu forme avansate de CGM și a constatat că în cazurile când PR > 20%, perioada de supraviețuire fără progresare este mai mare comparativ cu pacientele ce nu au efectuat acest tip de tratament (p=0,012).

Tabelul 4.13 Evoluția CGM în dependență de subtipul luminal [151-159]

Trial clinic	Rezultate
Maisonneuve P. și colab., 2014 [151]	1.LUM A (Ki67<19 și PR≥20%) prezintă o supraviețuire mai înaltă față de LUM B (Ki67 14-19% și PR< 20% sau Ki67≥20% și orice PR) 2.Riscul de apariție a mts peste 10 ani: <ul style="list-style-type: none"> • LUM A – 5,5% • LUM B – 17.5%
Chen J. și colab., 2014 [155]	Comparativ cu LUM A: <ul style="list-style-type: none"> • LUM B: risc înalt de recidivare (ratio 2,23, 95% CI 1,55-3.19. Recidivare locală (ratio 2,05, 95% CI 1,31-3,23) și la distanță (ratio 3,08, 95% CI 1,62-5,86) • HER-2/neu+: risc sporit de recidivă sistemică (ratio 1,97, 95% CI 1,41-2,75) și locală (ratio 1,93, 95% CI 1,34-2,78) • Triplu negativ: cel mai sporit risc de recidivă sistemică (ratio 3,19, 95% CI 1,91-5,31) și locală (ratio 3,31, 95% CI 1,69-6,45)
Partridge A. și colab., 2016 [156]	1.LUM A – rata de supraviețuire relativă la 5 ani – 94,4% 2.LUM B – risc înalt de recidivă (ratio 1,42, 95% CI 1,14-1,76) 3.LUM B – risc înalt de deces (ratio 1,75, 95% CI 1,22-2,50)
Ross J. și colab., 2016 [157]	1.LUM A – rata înaltă de supraviețuire imediată (p < .000,1) 2. LUM A – rata înaltă de supraviețuire la distanță (p < .000,1)
Kroemer G. și colab., 2015 [158]	1.Rata de supraviețuire în LUM A – 30,1% 2. Schema de CHT - CMF nu majorează rata de supraviețuire în LUM A (ratio 0,88, 95% CI 0,71-1,10)
Ingold H. și colab., 2016 [159]	Risc scăzut în LUM A de recidivă în glanda mamară contralaterală – 5,2% (p< .001)

Bonnefoi H. și colab. (2014), [153] au analizat rata de prognostic a CHT cu taxane vs. nontaxane pe bază de nontaxan și a constatat că pacientele cu tumori LUM A au avut cea mai înaltă supraviețuire fără recidive. Nielsen T. și colab. (2017), [154] au examinat un lot de

paciente în perioada reproductivă cu diverse subtipuri luminale ce au primit tratament cu citostatice, ajungând la concluzia că pacientele LUM A nu au avut efect clinic pozitiv în urma CHT comparativ cu alte subtipuri luminale. Într-o meta-analiză a rolului subtipurilor moleculare și a riscului de recidivă după tratament complex, Chen J. și colab. (2014), [155] au prezentat riscuri mai mari de recidivă pentru tumorile LUM B, HER-2/neu+ și triplu-negative comparativ cu tumorile LUM A. De asemenea, multe alte studii au confirmat faptul că pacientele cu tumori luminale au un pronostic mult mai bun decât cele cu alte subtipuri. Cu toate acestea, Partridge A. și colab. (2016) [156], au analizat recent subtipurile moleculare la pacientele cu CGM cu vârsta sub 40 de ani și au constatat că cele cu subtipul LUM A au avut un risc mai crescut al mortalității, în timp ce LUM B, HER-2/neu+ și triplu-negativ - nu au fost înregistrate rate înalte ale mortalității. Unele date mai recente raportează rezultate precum că supraviețuirea la 5 ani pe fond de HT pentru tumorile cu ER+, prezintă un risc anual înalt de recidivare la distanță de la 1,4-1,8% până la 21% la 20 de ani, chiar și pentru T1N0 [160]. Aceste date ne impun întrebarea, dacă întradevăr în urma IHC aceste paciente au fost LUM A? Deci, la momentul actual, una dintre cele mai controversate probleme o reprezintă prognozarea evoluției biologice a CGM în dependență de analiza IHC a tumorii, precum și termenii de supraviețuire a pacientelor cu CGM în perioada reproductivă în dependență de schema tratamentului complex efectuat. În lotul de studiu, la 23 din 140 de paciente cu T1N0M0, ceea ce constituie 16,4%, a fost înregistrat un singur caz de progresare sistemică. Ross J. și colab. (2016) [157] au subliniat că, deși dimensiunea tumorală poate juca un rol important în determinarea prognosticului, totuși sunt tumori de dimensiuni mai mici cu un prognostic nefavorabil (exemplu G₂/G₃ și ER-/PR- sau G₃ și ER-/PR+) comparativ cu tumorile de dimensiuni mai mari dar cu un prognostic favorabil (G₁ și ER+ și/sau PR+).

Astfel, în cadrul studiului, s-a efectuat prognozarea supraviețuirii în perioada postoperatorie și s-au identificat factorii care influențează negativ acest fenomen. Analiza s-a efectuat în baza principalilor parametri identificați: stadializarea maladiei, dimensiunea tumorii primare, analiza imunohistochimică a tumorii și schema tratamentului postoperator efectuat. Monitorizarea pacientelor a fost efectuată postoperator prin examen clinico-paraclinic la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani și la 6-12 luni după al treilea an. În cazul unor modificări suspecte s-au efectuat examinări mai detaliate. Evaluarea răspunsului la tratament s-a efectuat după 3 luni de HT sau 2-3 cicluri de CHT, prin examen clinic, teste sangvine și repetarea examenelor paraclinice (USG, mamografic, radiografic, CT, scanarea sistemului osos, ș.a.).

Pentru pacientele care au supraviețuit, termenul mediu de supraveghere a constituit 48,2±3,64 luni. Către finalizarea cercetării, supraviețuirea "de facto" a pacientelor din L₀

(n=44;62,8%) a fost mai mică și a constituit $45,9 \pm 3,4$ luni, decât în cazul pacientelor din L₁ (n=40;57,1%) – $48,2 \pm 3,64$ luni, diferența nefiind semnificativă statistic (p=0,0814). Cu toate acestea, în cadrul studiului, a fost calculată supraviețuirea generală la un an și la 4-ani pentru cele două loturi de studiu. Astfel, supraviețuirea la un an pentru CGM din lotul de studiu vs. CGM din lotul de control a constituit n=64;91,4% vs. n=59;84,2%, la 2 ani – n=46;65,7% vs. n=52;74,2% (p=0,0588), la 3 ani – n=43;61,4% vs. n=46;65,7%, iar supraviețuirea la 4-ani – n=40;57,1% vs. n=44;62,8% (p=0,0604) (Figura 4.12)

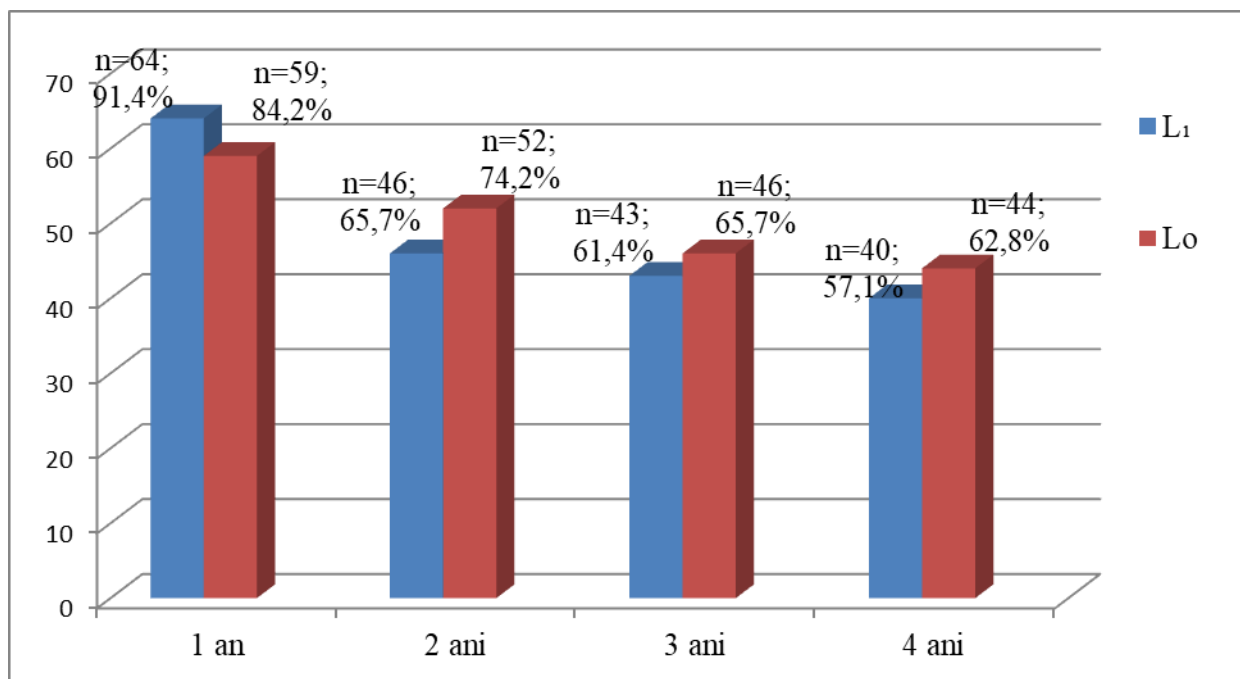


Figura 4.12 Rata supraviețuirii generale la un an și 4-ani în lotul de studiu (%)

Aceste diferențe nu poartă un caracter semnificativ statistic, dar acest fapt se datorează intervalului mic de supraveghere al pacientelor și, probabil, va căpăta semnificație statistică odată cu creșterea termenilor de supraveghere.

Comparativ supraviețuirea la un an pentru CGM nemetastatic vs. CMGM a constituit n= n=84;100% vs.n=39;69,6% (p=0,0463), iar supraviețuirea la 4-ani – 100% vs 0% (p<0,0001). Deci, se poate observa o tendință de micșorare a supraviețuirii pacientelor cu CGM la care s-a efectuat ovariectomia pe cale chirurgicală, subtipul LUM B și cu semne de progresare în comparație cu L₀ de paciente, LUM A și fără semne de progresare. La prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier această tendință se păstrează, astfel că după 48 de luni de supraveghere, în grupul pacientelor din L₁, supraviețuirea prognozată constituie circa 60,0% vs. 62,0% în grupul pacientelor din L₀ (p=0,605295) (Figura 4.13).

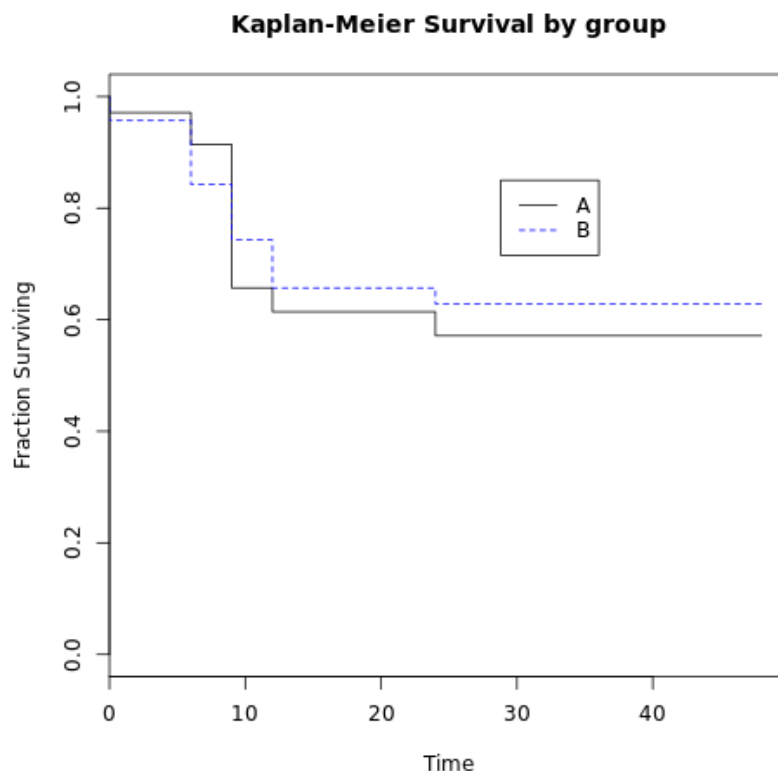


Figura 4.13 **Prognostarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în funcție de lotul de studiu (A – L₁, B – L₀)**

Subtipul luminal este un alt parametru valoros al prognozării supraviețuirii pacienților cu CGM cercetat în numeroase studii anterioare. Prat A. și colab. (2013) [80], au stabilit că paciențele cu tumori LUM A prezintă o rată de supraviețuire mai înaltă comparativ cu LUM B cu peste 20%. În studiul prezentat, termenul "de facto" al supraviețuirii generale pentru paciențele LUM A (n=51 din 74;68,9%) a constituit $48,2 \pm 3,64$ luni, comparativ cu paciențele LUM B (n=23 din 66;34,8%) $35,7 \pm 2,34$ luni. În subtipurile LUM A și B, prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în LUM A a constituit circa 63,0% vs. 50,0% în tumorile LUM B (p=0,051993) (Figura 4.14).

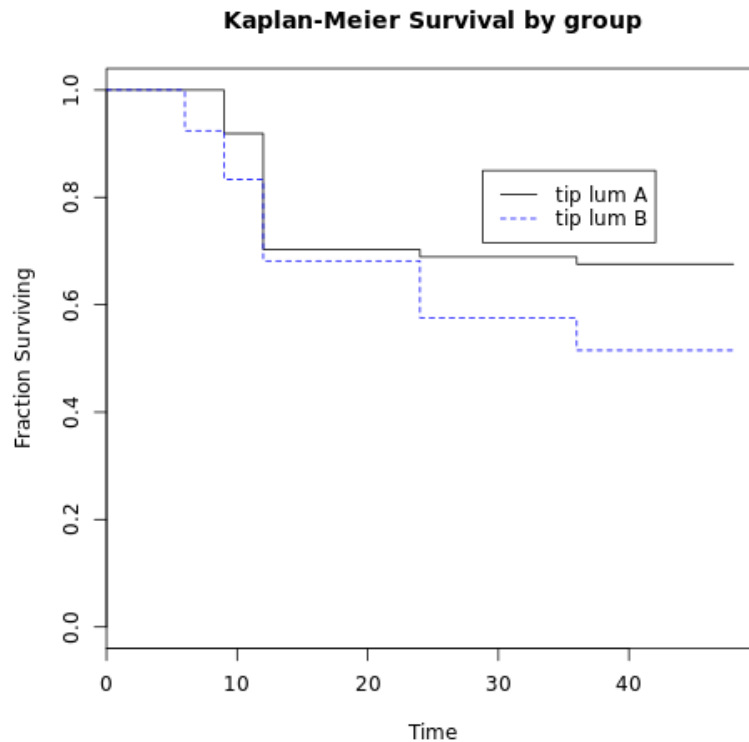


Figura 4.14 **Prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în funcție de subtipul luminal**

În cadrul studiului am cercetat ipoteza conform căreia există diferențe în supraviețuirea pacienților în dependență de efectuarea HT profilactice în cadrul tratamentului complex al CGM. La 5 ani, fără semne de avansare, supraviețuirea după HT combinată, constituie 42,0%, iar în monoterapie doar 10,0%. Cu scop paliativ, inhibiția ovariană poate induce o stabilizare sau chiar o regresie totală a tumorii, însă în majoritatea cazurilor, această metodă oferă doar obținerea unei stabilizări a maladiei [13,23]. Totuși, acest efect în opinia noastră este unul favorabil, deoarece stoparea evoluției procesului tumoral pe o perioadă de 6 luni și mai mult este egală cu perioada de timp, când are loc efectul clinic accentuat (regresie parțială sau totală). Totodată, în majoritatea CGM cu risc înalt de recidivare/metastazare, are loc recureța într-un interval de până la 5 ani, ceea ce conduce la mortalitate crescută [87]. În continuare, studiind supraviețuirea fără progresare, au fost identificate diferențe semnificative între grupul pacienților ce au fost supuse tratamentului complex, prin folosirea HT profilactice (L_{1C} și L_{0A}) și grupul de paciente ce nu au fost supuse respectivului tratament din start (L_{1D} și L_{0B}). Cu toate că ovariectomia paliativă nu a majorat rata generală de supraviețuire, totuși s-a înregistrat o stagnare a progresării cancerului pe o perioadă de $35,8 \pm 6,1$ luni (6 – 45). Conform figurii 4.15, la termenul de 48,2 luni de supraveghere, în grupul pacienților din L_{1D} și L_{0B} nu a supraviețuit nici

o pacientă, iar în grupul pacientelor din L_{1C} și L_{0A}, s-a înregistrat o supraviețuire prognozată de aproximativ 90,0% (p=0,000000e+00).

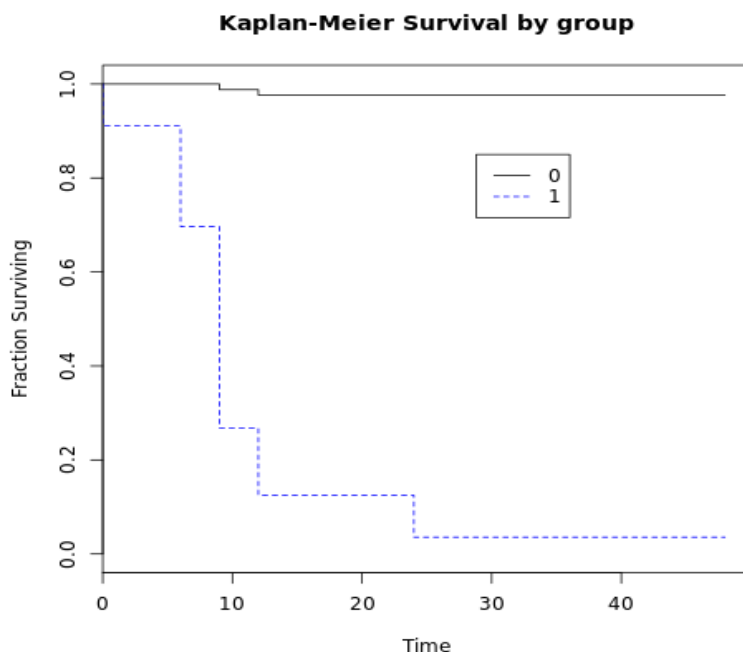


Figura 4.15 Prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în funcție de apariția metastazelor

Așadar, în baza cercetării efectuate, s-a constatat că subtipul luminal și modalitatea de tratament efectuat în CGM joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacientelor. Riscul de deces a pacientelor din L₀ (n=25) a fost mai mic și a constituit 45,9±3,4 luni, decât a pacientelor din L₁ (n=19) – 48,2±3,64 luni, diferența fiind ne semnificativă statistic. Supraviețuirea generală ”de facto” la 4-ani este mai mare pentru pacientele cu CGM din L₀ vs. CGM din L₁ – n=44;62,8% vs. n=40;57,1%. Supraviețuirea ”de facto” fără progresare pentru pacientele LUM A vs. LUM B, la un an și la 4-ani înregistrează o tendință ușoară de îmbunătățire pentru pacientele LUM A – n=69;93,2% vs. n=44;66,6% și n=51;68,9% vs. n=23;34,8%. Progresarea a fost confirmată drept un factor important al prognosticului. Riscul de progresare este mai mare pentru pacientele ce nu au fost supuse din start tratamentului hormonal (L_{1D} și L_{0B}), comparativ cu cele supuse tratamentului complex (L_{1C} și L_{1A}) – n=44 din 56;78,5% vs. n=12 din 96;12,5%. La pacientele, care au efectuat tratamentul complex din start a fost demonstrată o supraviețuire prognozată semnificativ mai mare la 48 de luni de supraveghere, față de pacientele fără tratament hormonal – n=84;87,5% vs. n=0;0%, p=0,0). În baza datelor prezentate, am stabilit tactica de conduită al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă stadiul I - III A, subtipul LUM A și LUM B (HER-2/neu-) cu elaborarea algoritmului propus (figura 4.16).

ALGORITMUL DE CONDUITĂ AL PACIENTELOR CU CGM ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ

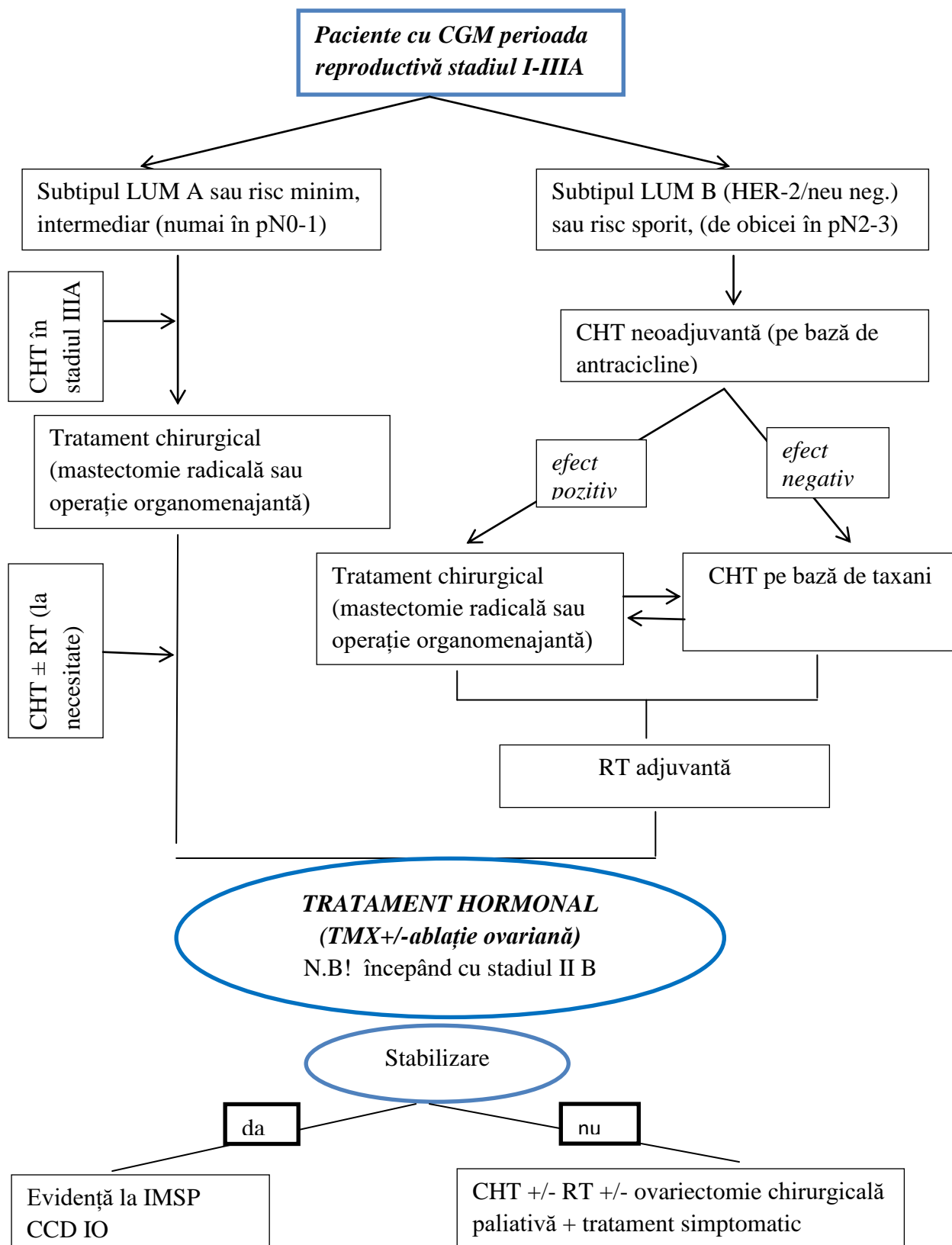


Figura 4.16 Algoritmul de conduită al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă

4.4 Concluzii la capitolul 4

1. La pacientele din L₁ s-a înregistrat un risc ușor mai crescut de progresare, astfel L₀ – n=40 din 70;57,1% vs. n=44 din 70;62,8% în L₁. Conform subtipului luminal, rata de progresare în tumorile LUM B este mai mare comparativ cu LUM A în L₁ și practic egală în L₀, astfel în L₁ – n=19 din 28;67,8% vs. n=11 din 42;26,1%, iar în L₀ – n=14 din 38;36,8% vs. n=12 din 32;37,5%.
2. În cazurile când postoperator nu a fost efectuată inhibiția ovariană, dar numai CHT/RT/HT (L_{1D} și L_{0B}), riscul de apariție a metastazelor a fost înregistrat la toate pacientele (n=44), comparativ cu pacientele supuse inhibiției ovariene din L_{1C} și L_{0A} – 12,5% (12 din 96). Scopul tratamentului complex în CMGM, reprezintă ameliorarea calității vieții, prevenirea și paliția simptomelor cauzate de generalizarea procesului tumoral, desigur și prelungirea supraviețuirii, înregistrându-se o stagnare a progresării cancerului pe o perioadă de 35,8±6,1 luni (6 – 45).
3. Conform stadializării, rata de supraviețuire la 4 ani pentru pacientele cu stadiul I constituie 95,6% (n=22 din 23), comparativ cu stadiul IIIB – 5,8% (n=1 din 17). Supraviețuirea generală la un an a constituit 87,8% (n=123 din 140) vs. la 4-ani – 60,0% (n=84 din 140). Supraviețuirea ”de facto” la un an și 4-ani este mai mare pentru CGM nemetastatic vs. CMGM – n=84;100% vs. n=39 din 56;69,6% și 0%.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Unul dintre compartimentele cel mai puțin elucidate ale oncologiei moderne este acel al tratamentului complex al pacientelor cu cancer al glandei mamare (CGM) în perioada reproductivă. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, CGM reprezintă cel mai frecvent cancer întâlnit la femei la nivel global, reprezentând 11,6% din toate cazurile de cancer, cu aproximativ 2,1 milioane de cazuri noi diagnosticate și 627 000 de decese (6,6%) anual (OMS, 2018) [15]. Comparativ cu femeile în perioada postmenopauzală, cancerul la femeile în perioada reproductivă tinde să aibă o evoluție biologică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil, incluzând o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate; este depistat adesea în stadii mai avansate; are o frecvență mai înaltă în faza ciclului celular S, o expresie anormală a genei P53, sunt hormonal-negative (ER/PR negativ), posedă o supraexprimare a HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovaskulare, comparativ cu femeile mai în vârstă [12-15]. Datorită cunoașterii acestor caracteristici evolutive ale pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, în ultimii ani au fost obținute progrese semnificative în studiul metodelor de tratament complex al acestor tumori, drept urmare a introducerii în practica clinică a metodelor imunohistochemice de diagnostic, folosind anticorpi monoclonali [60,75]. În cadrul studiului profilului imunohistochemic al CGM, s-a determinat că aceste neoplasme fac parte dintr-un grup heterogen de tumori, în funcție de expresia diferitor markeri imunohistochemici. Încă în anul 2000, doi savanți francezi, Perou și Sorlie au propus terminologia de "Clasificare moleculară" a CGM. [133]. Mai târziu, în anul 2015, la *St. Gallen International Expert Consensus* a fost adoptată o clasificare moleculară curentă ce divide CGM în 5 subtipuri moleculare în dependență de receptorii de estrogen (ER), receptorii de progesteron (PR), HER-2/neu, Ki-67, epidermal growth factor receptor (EGFR) și citokeratinele bazale (CK14 și CK5/6, etc) [131]. În prezent, în dependență de subtipul luminal, este cunoscut faptul că circa 75,0% dintre tumorile ER/PR+ simultan prezintă rezultate pozitive în urma tratamentului hormonal [75]. Orientările actuale recomandă includerea hormonoterapiei adjuvante la aproape toate pacientele ale căror tumori prezintă dovezi de ER+. Astfel, după intervenție chirurgicală, 80% dintre acestea primesc tratament hormonal, cu un rezultat clinic pozitiv în circa 40-70% [137]. Pentru pacientele cu receptori hormonali pozitivi, conform *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2014)*, tratamentul hormonal adjuvant este indicat indiferent de vârsta pacientei, starea ggl, funcția reproductivă, statusul HER-2/neu sau administrarea CHT adjuvante [103]. Pentru pacientele cu CGM LUM A și LUM B în stadii avansate, tratamentul hormonal este considerat a fi de prima linie. Conform liniilor directoare din partea *NCCN*, *Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO)*, *Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO)*

și *Instituțiilor Canadiene*, CHT ar trebui considerată tratament de primă linie numai pentru un mic subset de paciente cu CGM LUM A și LUM B în stadii avansate, în special în cazul metastazelor la distanță cu semne de intoxicație tumorală sau când sunt dovezi clare ale rezistenței la tratamentul hormonal [101-104]. În legătură cu existența clasificării moleculare a CGM și prezența numeroaselor date statistice diferite în ceea ce privește eficiența ablației ovariene fără prezența unor date concrete despre o modalitate de tratament bine argumentată, a apărut necesitatea studierii rolului ovariectomiei (chirurgicale sau chimice) în tratamentul complex al CGM în perioada reproductivă. În literatura autohtonă de specialitate există doar publicații de ordin general care reflectă problema ovariectomiei, iată de ce studiul rolului inhibiției ovariene în CGM este important și actual. Tratamentul CGM poartă un caracter complex și include metode atât chirurgicale, chimioterapice, radioterapice cât și hormonale. În pofida progreselor vertiginoase ale metodelor de tratament complex, problema tratamentului hormonal al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, conform subtipurilor luminale nu este complet rezolvată. Mai mult decât atât, după cum o demonstrează experiența, multitudinea tacticilor și metodelor utilizate de diferite școli oncologice indică lipsa unei strategii unice, clare și argumentate de tratament hormonal al CGM [72,95,144].

Scopul de bază al studiului a constat în diminuarea riscului de recidivare și metastazare a CGM prin studierea rolului ovariectomiei ca parte componentă a tratamentului complex al pacientelor în perioada reproductivă.

În cadrul prezentului studiu realizat, au fost stabilite și îndeplinite următoarele sarcini:

1. Au fost determinate indicațiile către ovariectomie conform statusului hormonal al tumorii maligne la pacientele cu CGM.
2. A fost studiat rolul ovariectomiei în CGM cu scop de prevenire a generalizării procesului tumoral.
3. S-au analizat avantajele metodei ovariectomiei laparoscopice de cea laparotomică.
4. S-a efectuat evaluarea comparativă a rezultatelor ovariectomiei prin metoda chirurgicală cu cea chimică.
5. S-a estimat supraviețuirea pacientelor cu CGM conform subtipului luminal.
6. A fost elaborat un algoritm de conduită a pacientelor cu CGM subtipul LUM A și LUM B.

Acest studiu a fost efectuat în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO) și a catedrei de oncologie al USMF "Nicolae Testemițeanu" în perioada anilor 2013 - 2018 și reprezintă o analiză complexă, structurală și prospectivă a datelor anamnestice, clinice, morfopatologice și imunohistochimice a 140 de paciente cu CGM

investigate și tratate în cadrul secțiilor de mamologie, oncologie medicală și oncologie radiologică, anatomie patologică și cabinetele de profil ale CCD al IMSP IO. În lotul de studiu au fost incluse paciente tratate în mod programat. Pacientele investigate au fost repartizate astfel:

L₁ (lotul de cercetare) – paciente supuse *ovariectomiei chirurgicale* (n=70), fiind divizat în:

- L_{1A} – paciente la care ovariectomia a fost efectuată pe cale laparoscopică (n=46),
- L_{1B} – paciente la care ovariectomia a fost efectuată pe cale laparotomică (n=24).

Ulterior, L₁ a fost divizat în:

- L_{1C} – ovariectomia efectuată cu scop profilactic (n=45),
- L_{1D} – ovariectomia efectuată cu scop paliativ (n=25).

L₀ (lotul de control)– paciente supuse *ovariectomiei chimice* (n=70), fiind divizat în:

- L_{0A} – paciente la care ovariectomia chimică a fost efectuată cu scop profilactic (n=51);
- L_{0B} – ovariectomia chimică fiind efectuată cu scop paliativ (n=19).

Criteriile de bază de includere în lotul de studiu au fost următoarele:

- paciente cu CGM în perioada reproductivă;
- cu ER+ și/sau PR+ și HER-2/neu -;
- fără contraindicații către ovariectomia chimică sau chirurgicală;
- acordul în scris al pacientei.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- perioada de menopauză (vârsta peste 50 de ani);
- cu ER– , PR- și HER-2/neu intens pozitiv;
- pacientele care au contraindicații către metodele de tratament folosite în cercetare;
- refuzul în scris al pacientei de a participa în studiu.

Limitele de vârstă au variat între 26 și 47 de ani, vârsta medie a constituit – 34,52±2,7 ani. Important este menționarea faptului că incidența mai mare a CGM la pacientele în perioada reproductivă au fost între 31 și 40 de ani (n=66;47,1%) în ambele loturi. Totuși, în L₁ au fost incluse paciente predominant cu vârsta medie de 42,4±3,2 ani (95% ÎÎ; 39,46 – 44,71), iar în L₀ – 37,5±4,3 ani (95% ÎÎ; 34,71 – 39,42), prin urmare, putem afirma că pacientele la care se efectuează ovariectomia chimică sunt de o vârstă mai tânără comparativ cu cele care necesită ovariectomie chirurgicală. Distribuția pacientelor conform subtipurii luminal al tumorilor s-a efectuat în baza clasificării moleculare al CGM propusă la *St. Gallen International expert consensus* care în anul 2015 a definit 5 subtipuri moleculare în dependență, PR, HER-2/neu, Ki-67, epidermal growth factor receptor (EGFR) și citokeratinele bazale (CK14 și CK5/6, etc) [131], luând în considerare manifestările clinice și de evoluție al maladei raportat în studii anterioare cu grupuri mari de paciente. Ponderea pacientelor cu subtipurii LUM A din L₁ a fost statistic

semnificativ mai mare decât a pacienților LUM A din L₀: n=42 (56,7%) vs. n=32 (43,2%), respectiv $\chi^2=2,533$, gl=1, p=0,1155. În cazul subtipului LUM B, ponderea subtipului LUM B din L₀ a fost statistic semnificativ mai mare decât LUM B din L₁: n=38 (57,5%) vs. n=28 (42,4%), respectiv $\chi^2=3,169$, gl=1, p=0,0750. La momentul adresării primare a pacienților, 71 de pacienți (50,7%) au acuzat prezența unei formațiuni în glanda mamară pe stânga, n=65 (46,4%) - în glanda mamară dreaptă, iar depistarea bilaterală a fost determinată în 4 cazuri, ceea ce reprezintă 2,8%. Topografic, cancerul a fost localizat în felul următor: în 72,8% (n=102) - cadranul superior-lateral, în 12,1% (n=17) – cadranul superior-medial, inferior-lateral – 5 (3,5%), inferior-medial – 3 (2,1%) și central – 6 cazuri (4,2%). Forma multicentrică a fost depistată la 7 pacienți din 140, ceea ce reprezintă 5,0%.

Toate tumorile au fost stadializate după sistemul TNM, utilizându-se noua clasificare reunită "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) valabilă din ianuarie 2010, ediția 7-a (UICC Classification of Malignant Tumors, 7th edition – UICC Clasificarea tumorilor maligne, ediția 7-a) [160]. La momentul adresării primare, cu stadii precoce (I, IIA și IIB) au fost 103 pacienți, ceea ce reprezintă 73,5% (preponderent cu stadiul IIA (n=39;27,8%) și IIB (n=41;29,2%), comparativ 26,4% (n=37) de pacienți cu stadii avansate (IIIA, IIIB).

Diagnosticul morfologic al CGM a fost constatat în baza examinării citologice atât din tumoră cât și din ggl regionali, precum și în urma examenului histologic cu analiza imunohistochimică preoperatorie prin trepanobiopsia tumorii sau a materialului înlăturat chirurgical. Conform datelor oferite de Froyd H. și colab. (2011), carcinomul ductal invaziv se determină la 75,0% dintre paciențele LUM A urmat de forma lobular invazivă cu o incidență de 10,0%, restul formelor histologice (medular, tubular, papilar, mucinos) revenindu-le câte 2-3% [74], aceste date fiind similare cu cele prezentate în lotul de studiu unde a predominat forma de carcinom ductal invaziv cu o rată de 69,2% (n=97) vs. carcinomul invaziv lobular cu o rată de 19,2% (n=27), celorlalte forme (mixte, mucinos și medular) revenindu-le 2-4%. În dependență de subtipurile luminale, carcinomul ductal invaziv a fost înregistrat la 53,6% (n=52 din 97) de pacienți LUM A față de carcinomul lobular invaziv în LUM B cu 59,2% (n=16 din 27). Nu s-a înregistrat o pondere statistic semnificativă între frecvența formelor histologice în loturile de studiu înregistrându-se, totuși, o ușoară predominanță a carcinomului ductal invaziv în L₁ vs. carcinomul lobular invaziv în L₀ – n=52;74,2% vs. n=17;24,2%.

În dependență de gradul de diferențiere, în lotul de studiu, au fost incluse 14 pacienți cu G₁ (LUM A vs. LUM B fiind 1:1), predominând formele moderat și slab diferențiate (G₂ și G₃) în 122 cazuri, ceea ce reprezintă 87,1%, dintre care LUM A – 66 (54,1%) vs. LUM B – 56 (45,9%)

paciente, respectiv $p=0,612$. Cu G_4 au fost incluse doar 4 paciente. Repartizarea pacientelor în dependență de gradul de diferențiere în studiu a fost următoarea: pacientele cu grad moderat de diferențiere (G_2) au fost predominant în L_0 față de L_1 – $n=41;58,5\%$ vs. $n=23;32,8\%$ ($\chi^2=9,251$, $gl=1$, $p=0,0024$), iar cu grad slab diferențiat (G_{3-4}) - predominant în L_1 față de L_0 – $n=37;52,8\%$ vs. $n=21;30,0\%$ ($\chi^2=7,446$, $gl=1$, $p=0,0064$).

Există relatări care arată că pacientele cu tumori LUM B au un risc mai mare pentru metastazare în ganglionii limfatici regionali decât a celor cu LUM A, nivelul de afectarea acestora fiind în corelație cu dimensiunea tumorii primare [156]. Din totalul de 140 de paciente incluse în studiu, la adresarea primară, leziuni secundare la distanță nu au fost înregistrate. În grupul pacientelor la care s-au înregistrat semne de invazie limfo-ganglionară regională la prima vizită ($n=92;65,7\%$), din L_1 au fost 42 de paciente, ceea ce constituie $60,0\%$ și din L_0 – 50 ($71,4\%$) ($p=0,059$). Postoperator, au fost confirmate cu certitudine metastaze în ggl regionali la 66 de paciente ($47,1\%$), fiind o pondere statistic semnificativă comparativ cu numărul pacientelor la care s-au suspectat ggl invadați la prima vizită ($n=92;65,7\%$). În dependență de grupul de ggl afectați în $62,1\%$ cazuri ($n=41$) au fost afectați numai cei axilari, în $33,3\%$ ($n=22$) – axilari și subclaviculari, iar toate grupele de ggl regionali (axilari, subclaviculari și subscapulari), au fost afectate în 3 cazuri, ceea ce reprezintă $4,5\%$. Afectarea ganglionară în dependență de subtipul luminal, a înregistrat următoarele rezultate - 24 din 74 de paciente LUM A, ceea ce constituie $32,4\%$, în timp ce cele din LUM B – 42 din 74 ($56,7\%$).

La momentul actual, tratamentul CGM este unul complex, utilizându-se numeroase metode de tratament, scopul principal fiind diminuarea ratei de mortalitate și ameliorarea indicilor supraviețuirii [149]. Toate pacientele din lotul de studiu, au efectuat tratament complex conform PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) și ghidurile ESMO (2015 și 2017) [4,134,135]. CHT neoadjuvantă a fost efectuat în circa $65,7\%$ de cazuri ($n=92$), dintre care 56 ($40,0\%$) din L_1 și 36 ($25,7\%$) din L_0 ($p=0,0211$). Conform liniilor directoare din partea PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019), NCCN (engl. - "*National Comprehensive Cancer Network*" - Rețeaua națională al instituțiilor oncologice multidisciplinare din SUA), ASCO (engl. – "*American Society of Clinical Oncology*" – Societatea americană de oncologie medicală) și a ESMO (engl – "*European Society of Medical Oncology*" - Societatea europeană de oncologie medicală) din 2017, CHT ar trebui considerată drept tratament de primă linie pentru un mic grup de paciente cu CGM în perioada reproductivă LUM A, în special cele cu gradul 3 de malignitate, cu o răspândire considerabilă a procesului (≥ 4 ggl axilari afectați, tumora primară $\geq T_3$), vârsta tânără (<35 ani), risc înalt de recidivă la analiza multigenetică (dacă este accesibilă), preferința pacientei sau dovezi clare ale rezistenței la HT [4,101-104]. Cu toate că, se consideră că circa 20-

25% dintre pacientele cu ER+/PR+ primesc CHT neoadjuvantă [87], în lotul de studiu numărul acestora a fost mult mai mare (n=92;65,7%), efecte de progresare manifestându-se practic în mod egal atât în LUM A cât și LUM B (34,2% vs. 31,4%) (p=0,7790), fără o pondere statistică semnificativă, cu toate că au beneficiat de tratament predominant pacientele cu LUM B vs. LUM A – n=54;58,6% vs. n=38;41,3% (p=0,1040). În dependență de lotul de studiu, efect clinic pozitiv a fost înregistrat la 36 paciente din 56 din L₁, ceea ce reprezintă 64,2% și la 26 din 36 din L₀, ceea ce reprezintă 72,2% (p=0.0514), care s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50% sau mai mult, sau prin stagnare în evoluție a formațiunii tumorale. În restul 32,6% (n=30), nu a fost înregistrat un rezultat pozitiv, ba dimpotrivă s-a manifestat prin semne de progresare loco-regională a procesului. Comparativ cu tratamentul chimioterapic, cel radioterapic a fost efectuat numai în 22,8% (n=32), dintre care 26 (81,2%) din L₁ și 6 (18,7%) din L₀, cu un efect clinic în 53,8% (n=14) din L₁ și toate pacientele (n=6) din L₀ (p=0,0001), ce s-a manifestat prin reducerea formațiunii până la 50% și mai mult, sau prin stabilizarea evoluției procesului tumoral. În rest la 12 paciente din totalul de 32 la care a fost efectuat tratamentul RT, ceea ce reprezintă 37,5%, a fost înregistrat un efect clinic negativ cu semne de progresare loco-regională a procesului. Pe parcursul tratamentului neoadjuvant, semne de progresare a maladiei nu au fost înregistrate.

Deci, am putea face concluzia, că, în pofida faptului că există o multitudine de contraverse referitor la necesitatea efectuării sau nu a tratamentului CHT/RT neoadjuvant în cazul subtipurilor luminale A și B, în lotul de studiu, eficacitatea acestora a constituit 67,3% (n=62) în cazul CHT și de 62,5% (n=20) în cazul tratamentului RT preoperator.

Ulterior, toate pacientele (n=140) au beneficiat de tratament chirurgical, fie în volum de rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională, fie în volum de mastectomie radicală. Volumul intervenției chirurgicale a fost discutat individual pentru fiecare pacientă.

Actual tratamentul CHT adjuvant este indicat pacientelor cu forme histologice invazive cu diametrul tumorii ≥ 1 cm și/sau pacientelor cu CGM de orice dimensiune asociate cu mts ganglionare (N+) [112]. În restul cazurilor, CHT este indicată conform factorilor de risc elaborați de PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) și ghidurile ESMO (2017) [4,135]. După intervenție chirurgicală în volum radical, au beneficiat de tratament chimioterapic în volum deplin 113 paciente din 140, ceea ce reprezintă 80,7%, cu o pondere statistic semnificativă în L₀ comparativ cu L₁ – 53,9% (n=61) vs. 46,0% (n=52) ($\chi^2=1,619$, gl=1, p=0,2032). Pe parcursul tratamentului, date de progresare nu s-au înregistrat. Tratament RT adjuvant în regiunea lojei postoperatorie și ggl regionali a fost efectuat la 80 de paciente din 140, ceea ce constituie 57,1%, dintre care la 46 (32,8%) din L₁ și 34 (24,2%) din L₀ (p=0,4057). Pacientele au suportat

satisfăcător tratamentul cu o ușoară epidermită postradiantă locală, fără semne de progresare sistemică.

Menționăm repetat, că L_1 a fost divizat în L_{1A} – paciențele ce au fost supuse ovariectomiei pe cale laparoscopică ($n=46;65,7\%$) și L_{1B} – pe cale laparotomică ($n=24;34,2\%$) ($p=0.0458$); și L_0 – paciențele supuse ovariectomiei chimice (prin utilizarea agoniștilor GnRH). Ambele loturi au fost formate din grupe la care inhibiția ovariană a fost efectuată fie cu scop profilactic (L_{1C} și L_{0A}) și respectiv, paliativ (L_{1D} și L_{0B}), astfel în L_{1C} , ovariectomia a fost efectuată la 45 paciențe (64,2%) și în L_{1D} la 25 (35,7%) ($p=0,0318$), iar în L_{0A} - la 51 (72,8%) și în L_{0B} - la 19 paciențe (27,1%) ($p=0,0001$).

În lotul de cercetare prezentat, ovariectomia chirurgicală profilactică (L_{1C}) a fost efectuată la 45 de paciențe din 70, ceea ce constituie 64,2%, dintre care la 28 paciențe (62,2%) datorită absenței inhibiției ovariene induse CHT manifestată prin nivelul ridicat al estradiolului în sângele periferic, maladii concomitente (miom uterin cu semne de creștere, chist ovarian) – $n=11$ (24,4%), contraindicații către tratamentul CHT (hepatita virală B și C, ulcer gastric în acutizare) – $n=5$ (11,1%), precum și un caz de refuz al pacientei la tratamentul sistemic adjuvant; iar cea paliativă (L_{1D}) – la 25 de paciențe (35,7%) a fost efectuată datorită generalizării procesului în 15 cazuri (60,0%) și suspecție la formațiune primară sau secundară în ovare – 10 paciențe (40,0%).

În lotul de control, ovariectomia chimică profilactică (L_{0A}) a fost efectuată la 51 de paciențe, ceea ce constituie 72,8%, dintre care la 36 (70,5%) datorită menținerii nivelului sporit al estradiolului în sângele periferic postCHT, contraindicații către tratamentul CHT (hepatita virală B și C) – 5,8% ($n=3$), precum și 3 cazuri (5,8%) de refuz a pacientelor de la tratamentul sistemic adjuvant. La 9 paciențe, ceea ce reprezintă 17,6%, ovariectomia chimică a fost indicată în calitate de continuitate a tratamentului complex după CHT/RT, chiar dacă supresia ovariană deja a fost instalată. În L_{0B} , ovariectomia chimică paliativă ($n=19;27,1\%$) a fost efectuată datorită generalizării sistemice a procesului neoplazic în 17 cazuri (89,4%), precum și 2 cazuri (10,5%) cu semne clinico-paraclinice de avansare locală. Cu acest scop au fost utilizate preparate ce inhibă la maxim dar reversibil funcția ovarelor la nivel de adenohipofiză prin intermediul agoniștilor GnRH, așa ca Lucrin Depot 3,75 mg (substanța activă – leuprorelina) cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile timp de 2 ani; Dipheriline 3,75 mg (substanța activă – triptorelina) cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile pe o perioadă de 2 ani și Zoladex 3,6 mg (substanța activă – acetat de goserelină) cu administrare subcutană în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 de zile pe parcursul unei perioade de 2 ani.

Indiferent de lotul de studiu, este oportun de a menționa că, la fel ca și în cazul L_1 , în L_0 , ovariectomia a fost efectuată cu scop profilactic preponderent la pacientele cu subtipul LUM A, iar cea paliativă - în LUM B, tumorile LUM B având o evoluție mai malignă comparativ cu tumorile LUM A, ceea ce corespunde datelor relatate și în alte studii internaționale [71,75].

Deci, am putea afirma faptul că principalele indicații pentru ablația ovariană, indiferent de lotul de studiu și de subtipul luminal, o reprezintă absența diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic postCHT, ceea ce constituie 66,6% (n=64), precum și confirmarea clinico-paraclinică (USG, radiografic, CT, scintigrafic și morfologic) a datelor de avansare sistemică a cancerului cu mts pulmonare, osoase, ovariene în 42 de cazuri din 44, ceea ce reprezintă 95,4%. În celelalte cazuri, indicațiile către ovariectomie (chimică sau chirurgicală), au constituit 33,3% (n=32 din 96) pentru ovariectomia profilactică și 4,5% (n=2 din 44) pentru cea paliativă.

Deoarece, majoritatea deceselor în CGM apar datorită recidivelor sau metastazelor, alegerea agentului terapeutic utilizat în loturile de studiu a fost individualizat, în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii. Conform datelor din literatură, se consideră că 50-60% dintre pacientele cu CGM sunt HR+; dintre care numai 20-40% prezintă un răspuns important la tratamentul hormonal, iar în 20-30% se stabilizează pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. În baza altor date, aproximativ la 40-70% dintre pacientele cu CGM se obține un rezultat pozitiv clinic bun în urma HT fiind asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%) și deceselor (6,3%) pentru pacientele în perioada reproductivă (<50ani) [69,70,72]. În plus, trebuie de menționat rolul estrogenilor în selectarea metodei de tratament hormonal pentru tumorile hormonal-dependente (LUM A, LUM B) și cu nivelul sporit al estradiolului în sângele periferic. Ablația funcției ovariene efectuată fie chirurgical prin ovariectomie (laparoscopică sau laparotomică) în L_{1A} și L_{1B} , fie medicamentos prin utilizarea analogilor GnRH de sinestătător sau în asociere cu alte metode de tratament adjuvant în L_0 , ceea ce a condus la un rezultat mai eficient al tratamentului.

Un studiu din SUA (2011) efectuat de Hagemann A. și colab., a analizat efectul economic dintre ovariectomia chirurgicală și supresia ovariană medicamentoasă, raportând o rată cost-eficacitate de 7,849\$ în favoarea ovariectomiei chirurgicale. După o perioadă de 2 ani de administrate de analogi ai GnRH, ovariectomia laparoscopică "*într-un timp*" s-a dovedit a fi o metodă de tratament mai accesibilă în ceea ce privește raportul dintre preț și eficacitate, costul mediu al tratamentului cu analogi ai GnRH fiind de la 3,966\$ vs. 2,536\$ în cazul ablației ovariene laparoscopice "*într-un timp*" [144].

Cu scop de a testa acest criteriu a fost efectuată analiza comparativă a cheltuielilor financiare estimative dintre ovariectomia laparoscopică și cea chimică, în studiul prezentat

determinându-se un raport de 1:14 în favoarea metodei chirurgicale (5 514 vs. 80 694 lei), ceea ce pentru Republica Moldova la momentul actual reprezintă date foarte valoroase. În ceea ce privește cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale (laparoscopică vs. laparotomică), datele obținute au oferit o divergență nesemnificativă de preț, raportul fiind în medie de 1:1,2 (4 907 vs. 5 854 lei). Cu toate acestea, cea laparoscopică este tentantă prin faptul că perioada spitalizării e mai redusă și perioada de reabilitare socio-economică e mai scurtă.

Cu toate că ovariectomia chimică este capabilă să producă o blocare reversibilă a funcției ovariene (castrare temporară), această metodă fiind pe larg utilizată în SUA datorită morbidității scăzute și potențialului de reluare a menstruației la întreruperea tratamentului, astăzi încă, nu sunt date certe relatate în literatura de specialitate autohtonă sau de peste hotare, în ceea ce privește avantajele și dezavantajele dintre ovariectomia chirurgicală și cea chimică, precum și dintre ovariectomia laparoscopică vs. cea laparotomică, deoarece studiile clinice randomizate de cohortă lipsesc.

Pentru monitorizarea pacientelor la distanță au fost utilizate metode imagistice (ultrasonografia, mamografia contralaterală, scanarea sistemului osos și radiografia pulmonară), de asemenea și datele de laborator (hemograma, markerii tumorali, nivelul de estradiol, analiza biochimică a sângelui) la intervale de 3, 6, 12, 24 și 36 luni postoperator și la necesitate.

În încheiere, este necesar de a menționa că evoluția CGM în perioada reproductivă după tratamentul complex, depinde de vârstă, stadiu, forma morfologică, gradul de diferențiere, subtipul luminal, precum și de modalitățile tratamentului complex. La ora actuală, metodele complexe de tratament (chirurgical, chimioterapic, radioterapic, hormonoterapic), au drept scop diminuarea riscului de apariție a recidivelor și metastazelor, precum și prelungirea supraviețuirii pentru stadiile avansate de cancer prin stabilizarea sau regresia formațiunilor tumorale deja existente. Cu toate acestea, pacientele în perioada reproductivă sunt expuse unui risc mai mare de recidivare, astfel că aproximativ la 50-70% dintre cele care au fost supuse tratamentului complex, vor apărea recidive sau metastaze [22]. La unele paciente leziunile neoplazice nu pot fi înlăturate complet, fie din cauza localizării anatomice mai deosebite sau din cauza dimensiunilor gigante [94], și, în așa fel, tratamentul complex prin toate metodele sus-menționate, conform subtipului luminal, formei morfologice, stadiului, ș.a. revoluționează managementul CGM avansat [55].

Dintre cele 140 de paciente incluse în studiu, metastaze sau recidive postoperatorii ale CGM au apărut la 56 de paciente, ceea ce constituie 40,0%, dintre care la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente a L₁ și la 26 (37,1%) dintre 70 a L₀ (p=0,5160), dintre care din L_{1C} - n=5 din 45;11,1% și din L_{0A} - 7 din 51;13,7% (p=0,6241). La restul 84 de paciente (60,0%), pe perioada

de cercetare în urma examinării sistemice clinico-paraclinice, semne de metastazare sau recidivare nu au fost înregistrate.

Boala recidivantă sau metastatică a apărut aproximativ după 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni) de la intervenția chirurgicală, dintre care în L_1 peste o perioadă medie de 2,5 ani ($25,23 \pm 4,15$) iar L_0 - 1,8 ani ($18,26 \pm 2,41$).

În majoritatea cazurilor, localizarea cea mai frecventă a metastazelor a avut loc în plămâni ($n=19; 34,0\%$), urmată de cele osoase ($n=16; 28,5\%$), ovariene ($n=11; 19,6\%$) și hepatice în 8 cazuri, ceea ce constituie 14,2%. Recidive loco-regionale, sub forma nodulilor solitari sau metastaze cutanate, au fost înregistrate la 2 paciente din L_1 , care ulterior au fost din nou supuse intervenției chirurgicale.

Printre metastazele pulmonare ($n=19; 34,0\%$), 10 au fost din L_1 (52,6%) și 9 din L_0 , ceea ce constituie 47,3%. S-a constatat localizarea preponderent mai frecventă în plămânul drept – în 31,5% ($n=6$), iar în cel stâng – 15,7% ($n=3$) ($p=0,0481$). În 52,6% ($n=10$) a fost înregistrată o răspândire pulmonară bilaterală. Dimensiunea maximă a formațiunilor nodulare a constituit $3,47 \pm 1,41$ cm (de la 1,5—6,2).

În cazul celor 16 paciente cu afectarea osoasă, metastaze în regiunile toraco-lombară și sacrală ale coloanei vertebrale a fost înregistrată la 9 paciente (56,2%), oasele bazinului – la 5 paciente (31,2%) și la câte o pacientă au fost depistate mts în femurul stâng și respectiv, în osul sternal (de la 2—9) ($p=0,0362$). Formațiunile au fost solitare sau cu răspândire difuză.

La 11 paciente (19,6%) s-au înregistrat metastaze ovariene, dintre care 7 (63,6%) din L_1 și 4 (36,3%) din L_0 . În toate cazurile afectarea a fost unilaterală, dintre care, în 2 cazuri (18,1%) a fost o afectare izolată numai a unui ovar fără răspândire în adiacență, pe când în restul cazurilor – 81,8% ($n=9$), intraoperator s-a depistat o invazie în trompa uterină adiacentă, ascită și chiar invazia peritoneului visceral ($n=7; 63,6\%$), fiind necesar de efectuat un volum operator mult mai amplu. În cazul ovariectomiei chirurgicale cu scop profilactic nu au fost înregistrate metastaze.

Referitor la metastazele hepatice, acestea s-au înregistrat la 8 paciente din 56, ceea ce constituie 14,2%, dintre care la 5 (62,8%) din L_1 și la 3 (37,5%) din L_0 ($p=0,0345$), în 6 cazuri (75,0%) a fost o afectare a ambilor lobi, iar în 2 cazuri (25,0%) – formațiuni unice hepatice.

Riscul de progresare a CGM după tratamentul chirurgical depinde de forma histologică, gradul de diferențiere, gradul de invazie a ggl regionali, precum și de rezultatul analizei imunohistochimice [27]. Pentru a verifica această ipoteză, în cadrul studiului am repartizat cazurile de progresare a CGM după tratamentul chirurgical radical ($n=56; 40,0\%$) conform parametrilor enumerați. Așadar, în dependență de forma histologică, carcinomul invaziv ductal, îndeosebi cel schir, a predominat în L_1 comparativ cu L_0 – 53,3% vs. 50,0% ($p=0,8070$), cu o

semnificație statistică ne semnificativă. Carcinomul invaziv lobular (n=16;28,5%), cu o ușoară prevalență de asemenea în L₁ comparativ cu L₀ – 30,0% vs. 26.9% (p=0,7090).

Aceeași tendință a fost înregistrată și în urma cercetării în dependență de gradul de diferențiere al CGM. În gradele înalt diferențiate, riscul de progresare sistemică este redus, astfel în G₁ și G₂, riscul a constituit 5,3% (n=3), și respectiv, 19,6% (n=11) (p=0,5141). În cazul tumorilor G₃ riscul de metastazare a sporit brusc până la 59,0% (n=33). Gradul G₄ de diferențiere, a fost doar în 9 cazuri din 56 (16,0%), probabil datorită faptului că tumorile cu acest grad de diferențiere progresează foarte rapid și, respectiv, la adresarea primară pacientele au fost deja cu stadiul IV, ceea ce nu a servit drept obiectiv în studiu.

În dependență de nivelul de afectare a ggl regionali, dintre cele 56 de paciente cu semne de progresare, în 33 (58,9%) s-a determinat invazia tuturor grupelor de ggl regionali (axilari, subclaviculari, subscapulari), iar invazia doar a ggl axilari – la 23 paciente (n=23;41,0%) (p=0,0503).

Rata de apariție a metastazelor, a demonstrat o ascensiune treptată odată cu majorarea stadiului maladiei. Deci, dacă riscul de apariție a semnelor de avansare a tumorii în stadiul I a fost prezent la 2 paciente, ceea ce reprezintă 3,5%, atunci în stadiile II A - III B, acesta a constituit 16,0-30,3% (n=9-17) (p=0,0054). Repartizarea pacientelor în loturile de studiu în dependență de rata de apariție a mts, a fost practic egală în toate stadiile cu valori cuprinse între 11,5% și 34,6%.

În dependență de subtipul luminal, o rată înaltă de metastazare și recidivare a fost înregistrată la pacientele din ambele loturi cu subtipul LUM B comparativ cu LUM A – 59,0% vs. 41,0%, respectiv p=0,0579, ceea ce prezintă o importanță statistică semnificativă, respectiv în L₁ - 63,3% vs. 36,6% (p=0,0403), iar în L₀ – 53,8% vs. 46,1% (p=0,5824).

Așadar, în rezultatul analizei parametrilor prezentați a fost demonstrată veridicitatea ipotezei care enunță că după o operație radicală progresează mai frecvent formele schir-invazive ale CGM, gradul de diferențiere G₃ – G₄, stadiul III, implicarea în proces a tuturor grupelor de ggl regionali, precum și subtipul LUM B.

CGM metastatic poate fi considerat drept o boală independentă, cu un prognostic separat, ce impune o reevaluare atentă în luarea deciziilor terapeutice individuale. Conform datelor literaturii de specialitate, supraviețuirea medie a pacientelor cu CGM avansat sistemic este de 18-24 luni, și numai 5-15% dintre acestea pot atinge remisiuni complete durabile (supraviețuirea la 16 ani în 1,6%) [145]. Discuțiile în comisii multidisciplinare formate din chirurg mamolog, oncolog medical, oncolog radioterapeut și anatomopatolog trebuie să conducă la o strategie terapeutică care să integreze tratamentul local și sistemic al CMGM și să stabilească varianta

optimă a acestora. Din ce în ce mai multe grupuri de experți și societăți, precum Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO), Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) și Grupul de experți St. Gallen, definesc o tactică de tratament pentru tumorile LUM A [135,146,147], însă orientările definitive încă nu au fost raportate. În cele din urmă, atât anatomia tumorală cât și caracteristicile biologice ale tumorii ar trebui luate în considerație la decizia tacticii clinice de tratament.

Astfel, 56 de paciente cu CGM metastatic – după confirmarea avansării maladiei, au urmat tratament combinat – (+/-)CHT/RT paliativă + (+/-) ovariectomie chirurgicală sau chimică paliativă + (+/-)CHT/RT paliativă + tratament simptomatic în stadiile terminale. Pacientele cu mts după ovariectomia profilactică (n=12 din 56;21,4%) au urmat schema de tratament: (+/-)CHT/RT paliativă + tratament simptomatic în stadiile terminale.

Trebuie de menționat faptul că recidivele sau metastazele au apărut după intervenție chirurgicală peste o perioadă medie de aproximativ 2 ani ($20,43 \pm 3,28$ luni). Comparativ cu pacientele supuse tratamentului complex din start, în cazul pacientelor fără ablație ovariană, intervalul de timp între intervenția chirurgicală și dezvoltarea bolii metastatice ≤ 2 ani – s-a înregistrat la 19 vs. 4 paciente (34,0% vs. 7,1%), iar pentru un interval > 2 ani – 25 vs. 8 paciente (44,6% vs. 14,2%) ($p=0,0499$). Deci, se poate de argumentat că în cazul pacientelor supuse din start tratamentului complex, scade atât riscul de apariție a mts, cât și se prelungește perioada de timp până la apariția semnelor de progresare a maladiei.

În grupul pacientelor cu CGM metastatic (n=56) – 42 de paciente, ceea ce reprezintă 75,0%, au decedat după un interval de timp de la 6 până la 24 luni după apariția semnelor de progresare sistemică, dintre care din L₁ 24 de paciente (80,0%) și din L₀ – 18 (69,2%) ($p=0,0509$) din cauza progresării maladiei. Între 2 și 3 ani au decedat 9 paciente (16,0%), dintre care 3 (10,0%) din L₁ și 6 (23,6%) din L₀, respectiv. Pacientele ce au supraviețuit peste 3 ani (n=5), ceea ce constituie 5,3% au fost din L₁ – 3 (10,0%) și din L₀ – 2 (7,7%), au decedat după un interval de $38,2 \pm 6,32$ luni din cauza generalizării procesului tumoral.

În dependență de stadiul maladiei, rata de supraviețuire la un an comparativ cu 4-ani a constituit 87,8% vs. 60,0%, dintre care, în stadiul I a constituit 100% vs. 95,6%; pentru stadiul II A – 97,4% vs 82,0%; stadiul II B – 95,1% vs. 61,0%; stadiul III A – 75,0% vs. 20,0% ($p=0,0043$) și pentru stadiul III B – 47,0% vs. 5,8% ($p=0,0023$) cu o pondere statistic semnificativă.

La momentul analizei datelor statistice (01.09.2018), 84 de paciente continuă tratamentul cu Tamoxifen 20 mg/zi. Luând în considerare supravegherea în dinamică a pacientelor pentru o

perioadă medie de $48,2 \pm 3,64$ luni, supraviețuirea "de facto" la un an a constituit 87,8% (n=123), la 2-ani – 70,0% (n= 98), la 3 ani – 63,5% (n=89), iar după 3-ani – 60,0% (n= 84).

Așadar, rezultatele menționate demonstrează criteriul major de eficiență al ovariectomiei, în special, a celei chirurgicale confirmând lipsa de progresare a CGM sau stabilizarea procesului tumoral pentru cazurile avansate cu prelungirea supraviețuirii.

Astfel, în cadrul studiului, s-a efectuat prognozarea supraviețuirii în perioada postoperatorie și s-au identificat factorii care influențează negativ supraviețuirea. Analiza s-a efectuat în baza principalilor parametri identificați: stadializarea maladiei, analiza imunohistochimică a tumorii și schema tratamentului efectuat postoperator. Monitorizarea pacientelor a fost efectuată postoperator prin examen clinico-paraclinic la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani și la 6-12 luni după al treilea an. În cazul unor modificări suspecte s-au efectuat examinări mai detaliate. Evaluarea răspunsului la tratament s-a efectuat după 3 luni de HT sau 2-3 cicluri de CHT, prin examen clinic, teste sangvine și repetarea examenelor paraclinice (USG, mamografic, radiografic, CT, scanarea sistemului osos, ș.a.).

Termenul mediu de supraveghere al pacientelor a constituit $48,2 \pm 3,64$ luni. Către finalizarea cercetării, supraviețuirea "de facto" a pacientelor din L_0 (n=44;62,8%) a fost mai mică și a constituit $45,9 \pm 3,4$ luni, decât în cazul pacientelor din L_1 (n=40;57,1%) – $48,2 \pm 3,64$ luni, diferența nefiind statistic semnificativă (p=0,0814). Cu toate acestea, în cadrul studiului, a fost calculată supraviețuirea generală la un an și la 4-ani pentru cele două loturi de studiu. Astfel, supraviețuirea la un an pentru CGM din lotul de cercetare vs. CGM din lotul de control a constituit n=64;91,4% vs. n=59;84,2%, la 2 ani – n=46;65,7% vs. n=52;74,2% (p=0,0588), la 3 ani – n=43;61,4% vs. n=46;65,7%, iar supraviețuirea la 4-ani – n=40;57,1% vs. n=44;62,8% (p=0,0604).

Aceste diferențe nu poartă un caracter statistic semnificativ, deoarece se datorează intervalului mic de supraveghere al pacientelor și, probabil, va căpăta semnificație statistică odată cu creșterea termenilor de supraveghere.

Comparativ supraviețuirea la un an pentru CGM nemetastatic vs. CGM metastatic a constituit n=84;100% vs. n=39;69,6% (p=0,0463), iar supraviețuirea la 4-ani – 100% vs. 0% (p<0,0001). Deci, se poate observa o tendință de diminuare a supraviețuirii pacientelor cu CGM la care s-a efectuat ovariectomia pe cale chirurgicală, subtipul LUM B și cu semne de progresare în comparație cu L_0 de paciente, LUM A și fără semne de progresare.

În continuare, a fost analizată rata de supraviețuire în dependență de lotul de studiu. Astfel, a fost comparat lotul de paciente la care s-a efectuat ovariectomia chirurgicală cu lotul de

paciente la care s-a efectuat ovariectomia chimică. În urma analizei nu s-a identificat o diferență semnificativă în supraviețuirea pacienților în dependență de lotul de studiu.

Subtipul luminal este un alt parametru valoros al prognozării supraviețuirii pacienților cu CGM cercetat în numeroase studii anterioare. Chen J. și colab. (2014) [155], au stabilit că paciențele cu tumori LUM A prezintă o rată de supraviețuire mai înaltă comparativ cu LUM B cu peste 20%. În studiul prezentat, termenul "de facto" al supraviețuirii generale pentru paciențele LUM A (n=51 din 74;68,9%) a constituit $48,2 \pm 3,64$ luni, comparativ cu paciențele LUM B (n=23 din 66;34,8%) $35,7 \pm 2,34$ luni.

În cadrul studiului a fost cercetată ipoteza conform căreia există diferențe în supraviețuirea pacienților în dependență de efectuarea HT profilactice în cadrul tratamentului complex al CGM. Cu scop paliativ, inhibiția ovariană poate induce o stabilizare sau chiar o regresie totală a tumorii, însă în majoritatea cazurilor, această metodă oferă doar obținerea unei stabilizări a maladiei [13,18]. Totuși, acest efect în opinia noastră este unul favorabil, deoarece stoparea evoluției procesului tumoral pe o perioadă de 6 luni și mai mult este egală cu perioada de timp, când are loc efectul clinic accentuat (regresie parțială sau totală). Totodată, în majoritatea CGM cu risc înalt de recidivare/metastazare, are loc recurența într-un interval de până la 5 ani, ceea ce conduce la o mortalitate sporită [102]. În continuare, studiind supraviețuirea fără progresare, au fost identificate diferențe semnificative între lotul pacienților ce au fost supuse tratamentului complex, prin folosirea HT profilactice (L_{1C} și L_{0A}) și lotul de paciențe ce nu au fost supuse respectivului tratament din start (L_{1D} și L_{0B}). Cu toate că ovariectomia paliativă nu a majorat rata generală de supraviețuire, totuși s-a înregistrat o stagnare a progresării cancerului pe o perioadă de $35,8 \pm 6,1$ luni (6 – 45). La termenul de 48,2 luni de supraveghere, în grupul pacienților din L_{1D} și L_{0B} nu a supraviețuit nici o pacientă, iar în grupul pacienților din L_{1C} și L_{0A} , s-a înregistrat o supraviețuire prognozată de aproximativ 60,0% ($p=0.000000e+00$).

Așadar, în baza cercetării efectuate, s-a constatat că subtipul luminal și modalitatea de tratament efectuat în CGM joacă un rol decisiv în supraviețuirea pacienților. Riscul de deces a pacienților din L_0 (n=25) a fost mai mic și a constituit $45,9 \pm 3,4$ luni, decât a pacienților din L_1 (n=19) – $48,2 \pm 3,64$ luni, diferența fiind statistic nesemnificativă. Supraviețuirea generală "de facto" la 4-ani este mai mare pentru paciențele cu CGM din L_0 vs. CGM din L_1 – n=44;62,8% vs. n=40;57,1%. Supraviețuirea "de facto" fără progresare pentru paciențele LUM A vs. LUM B, la un an și la 4-ani înregistrează o tendință ușoară de îmbunătățire pentru paciențele LUM A - n=69;93,2% vs. n=44;66,6% și n=51;68,9% vs. n=23;34,8%. Progresarea a fost confirmată drept un factor important al prognosticului. Riscul de progresare este mai mare pentru paciențele ce nu

au fost supuse din start tratamentului hormonal (L_{1D} și L_{0B}), comparativ cu cele supuse tratamentului complex (L_{1C} și L_{1A}) – $n=44$ din $56;78,5\%$ vs. $n=12$ din $96;12,5\%$. În cazul pacientelor, care au efectuat tratamentul complex din start a fost demonstrată probabilitatea supraviețuirii semnificativ mai mare la 48 de luni de supraveghere față de pacientele fără tratament hormonal – $n=84;87,5\%$ vs. $n=0;0\%$, $p=0,0$). Cea mai mare supraviețuire prognozată fără progresare a bolii a fost înregistrată la pacientele cu tumorile din L_1 , LUM A și care au fost supuse din start tratamentului complex.

La ora actuală, scopul medicinei nu este de a suprasolicita evoluția maladiei prin diferite metode de tratament, caracteristicile individuale ale tumorii devenind din ce în ce mai importante în determinarea tacticii de tratament individual pentru fiecare pacientă.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

1. Ovariectomia profilactică este indicată pacienților cu subtipul LUM A (31 din 45; 68,8%), iar cea paliativă - în LUM B (14 din 20; 56,0%) ($p=0,0516$) în L_1 . La fel și în L_0 - subtipul LUM A (28 din 51; 54,9%) vs. LUM B (15 din 19; 78,9%) ($p=0,0174$).
2. În rezultatul ovariectomiei profilactice, s-a înregistrat o stabilizare a procesului la 40 din 45 de paciente (88,8%) din lotul de cercetare (L_{1C}) și la 44 din 51, ceea ce constituie 86,2% din lotul de control (L_{0A}) ($p=0,2124$). Semne de progresare au fost înregistrate la 5 din 45 de paciente (11,1%) din L_{1C} , iar în L_{0A} - 7 din 51 (13,7%) ($p=0,6241$).
3. Metoda laparoscopică s-a dovedit a fi tehnic mult mai rapidă (30 min vs. 1 h), puțin traumatizantă, posibilitatea unei vizualizări mai ample a tuturor organelor intraabdominale, convalescență scurtă (3-4 vs. 5-6 zile) și reabilitare postoperatorie rapidă comparativ cu cea laparotomică (8-10 vs. 15-16 zile). În urma analizei cheltuielilor financiare, raportul a fost de circa 1:1,2 (4 907 vs. 5 854 lei).
4. Evaluarea comparativă a rezultatelor ovariectomiei chirurgicale cu cea chimică demonstrează o eficacitate practic similară referitor la riscul de progresare a tumorii (42,8% vs. 37,1%). Avantajul primordial al ovariectomiei chimice este capacitatea de restabilire a funcției reproductive (prin nivelul de estradiol în sângele periferic) după o perioadă medie de $10,2 \pm 3,6$ luni. Dezavantajul ovariectomiei chimice este perioada îndelungată de timp de administrare (2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului (3 267 lei/lună x 24 luni = 78 408 lei), raportul dintre metoda laparoscopică cu cea chimică fiind de circa 1:16 (4 907 față de 80 694 lei), ceea ce pentru Republica Moldova este un factor foarte important.
5. Supraviețuirea generală "de facto" la 4-ani este mai mare pentru pacientele de CGM din L_0 vs. L_1 - $n=44; 62,8\%$ vs. $n=40; 57,1\%$. Acest lucru se explică prin faptul că în cazul ovariectomiei chirurgicale au fost incluse paciente cu stadiul tumoral mai tardiv (IIIB vs. IIIA), și cu forme histologice slab diferențiate (G_3 vs. G_2). În dependență de subtipul luminal, supraviețuirea pentru pacientele LUM A ($n=51$ din 74; 68,9%) a constituit $48,2 \pm 3,64$ luni, comparativ cu pacientele LUM B ($n=23$ din 66; 34,8%) $35,7 \pm 2,34$ luni.
6. Studiul realizat a contribuit la soluționarea problemei tratamentului complex al pacienților cu CGM în perioada reproductivă subtipul LUM A și B (HER-2/neu-) prin constituirea unui algoritm de conduită al acestor paciente.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Ținând cont de faptul, că evoluția CGM în perioada reproductivă este mult mai agresivă comparativ cu pacientele în perioada menopauzei, se recomandă de a spori vigilența oncologică prin efectuarea sistematică a investigațiilor complexe cu includerea tuturor metodelor specifice de diagnostic (clinică, imagistică, imunohistochimică) și de tratament (chirurgical, chimioterapic, radioterapic, hormonoterapic) pentru prevenirea progresării loco-regionale sau sistemice a cancerului.
2. Tratamentul complex trebuie să urmărească alegerea unei tactici corecte în dependență de vârsta pacientei, stadiu, forma histologică, gradul de diferențiere, subtipul luminal, precum și de nivelul de afectare limfo-ganglionară la momentul adresării primare.
3. Selectarea metodei de ovariectomie se recomandă de a fi decisă în dependență de indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele metodei respective.
4. Deoarece, la momentul actual, în Protocolul Clinic Național nu sunt date certe de menționare a specialistului responsabil de indicarea ovariectomiei (în special cea chirurgicală), părerea noastră este că luarea deciziei tipului de ovariectomie și timpul oportun de efectuare trebuie să fie determinat prin consiliu multidisciplinar constituit din specialistul chimioterapeut în coordonare cu cel radioterapeut și chirurg.
5. În cazul pacientelor cu CMGM cu nivelul majorat al estradiolului în sângele periferic, ovariectomia este argumentată din punct de vedere al stopării reversibile sau ireversibile a producerii de estrogen. Menținerea la nivelul minim de estrogen este necesară și obligatorie în special pacientelor cu semne de progresare a CGM.
6. Recomandăm de a selecta volumul optim al tratamentului complex în baza factorilor decisivi de risc stabilit conform vârstei, stadiului, formei histologice, gradului de diferențiere, subtipului luminal, invaziei limfo-ganglionare și criteriilor elaborate în algoritm.

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Cancer Regstru Național, *IMSP Institutul Oncologic*, accesat 21 noiembrie 2018.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Accessed September 12, 2019. ISSN: 1525-1438.
4. Protocolul Clinic Național PCN-102 "Cancerul glandei mamare" din 07.08.2019.
5. HOWLADER, N., NOONE, A.M., KRAPCHO, M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*. 2018, pp.126-142. ISSN: 0027-8874.
6. ANDERS, C.K., HSU, D.S., BROADWATER, G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2018, nr. 26, pp. 3324–3330. ISSN: 0732-183X.
7. GNERLICH, J.L., DESHPANDE, A.D., JEFFE, D.B., SWEET, A., WHITE, N., MARGENTHALER, J.A. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 4s Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. *J Am Coll Surg*. 2018, nr. 208, pp. 341–347. ISSN: 1072-7515.
8. KEEGAN, T.H., DEROUEN, M.C., PRESS, D.J., KURIAN, A.W., CLARKE, C.A. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2018, vol. 14(2), pp. 55-64. ISSN: 0167-6806.
9. FOLUSO, O., AMY, C., JENNIFER, I., MARIA, A. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2016, nr. 8, pp. 1 – 12. ISSN: 1179-1314.
10. COLLINS, L.C., MAROTTI, J.D., GELBER, S. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012, vol. 131(3), pp. 1061–1066. ISSN: 0167-6806.
11. EL SAGHIR, N.S., SEOUD, M., KHALIL M.K. et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2009, nr. 6, p. 194. ISSN: 1471-2407.
12. VINH-HUNG, V., VERSCHRAEGEN, C., PROMISH, D.I. et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014, nr. 6, pp. 680–688. ISSN: 0167-6806.
13. VERONESI, U., PAGANELLI, G., VIALE, G. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a Large Series. *J Natl Cancer Inst*. 2009, nr. 91, pp. 368–373. ISSN: 0027-8874.
14. DE LA ROCHEFORDIERE, A., ASSELAIN, B., CAMPANA, F. et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet*. 2013, nr. 341, pp. 1039–1043. ISSN: 0140-6736.
15. KROMAN, N., JENSEN, M.B., WOHLFAHRT, J., MOURIDSEN, H.T., ANDERSEN, P.K., MELBYE, M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2012, nr. 320, pp. 474–478. ISSN: 0959-8138.
16. AHN, S.H., SON, B.H., KIM, S.W. et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea – a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol*. 2017, vol. 25(17), pp. 2360–2368. ISSN: 0732-183X.
17. GONZALEZ-ANGULO, A.M., BROGLIO, K., KAU S.W. et al. Women age ≤ 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer*. 2015, vol. 103(12), pp. 2466–2472. ISSN: 1097-0142.

18. SIDONI, A., CAVALIERE, A., BELLEZZA, G., SCHEIBEL, M., BUCCIARELLI, E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. 2013, vol. 12(4), pp. 247–250. ISSN: 0960-0776.
19. LEHMANN, B.D., BAUER, J.A., CHEN, X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011, vol. 121(7), pp. 2750–2767. ISSN: 0021-9738.
20. MILLIS, S.Z., GATALICA, Z., WINKLER, J. et al. Predictive biomarker profiling of 6000 breast cancer patients shows heterogeneity in TNBC, with treatment implications. *Clin Breast Cancer*. 2015, vol. 74(4), pp. 43–64. ISSN:1526-8209.
21. BOLLET, M.A., SIGAL-ZAFRANI, B., MAZEAU, V. et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol*. 2017, nr. 82, pp. 272–280. ISSN: 0167-8140.
22. ALI, P., BASSIR, M., FAKHREE, A. Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2016, nr. 5, pp. 87–92. ISSN: 1178-2234.
23. CORDERA, F., JORDAN, V.C: Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth. *Semin Oncol*. 2018, nr. 33, pp. 631-641. ISSN: 1532-8708.
24. SAJI, S., HIROSE, M., TOI, M: Clinical significance of estrogen receptor beta in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015, nr. 56(Suppl 1), pp. 21-26. ISSN: 0344-5704.
25. NINA, D., ALEXANDER, A. Sex hormone receptors in breast cancer. *Vitamins and Hormones*. 2013, nr. 93, pp. 105-110. ISSN: 0083-6729.
26. PARK, S., KOO, J., PARK, H. et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Annals of Oncology*. 2010, vol. 21(3), pp. 488–492. ISSN: 0923-7534.
27. MARTIN, D., ANTONIO, C., BARBARA, L., TAL, Z., VERGILIO, S., BERYL, M. Cancer of the breast. In: *Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology*. 2018, pp. 34-45. ISBN: 9780323476744.
28. O'BRIEN, C.S., FARNIE, G., HOWELL, S.J., CLARKE, R.B. Breast cancer stem cells and their role in resistance to endocrine therapy. *Hormones & Cancer*. 2011, nr. 2, pp. 91–103. ISSN: 1868-8497.
29. PRABHU, J.S., WAHI, K, KORLIMARLA, A., CORREA, M., MANJUNATH, S., RAMAN, N. et al. The epigenetics ilencing of the estrogen receptor (ER) by hypermethylation of the ESR1 promoter is seen predominantly in triple-negative breast cancers in Indian women. *Tumour Biology*. 2012, nr. 33, pp. 315–323. ISSN: 1010-4283.
30. REXER, B.N., ARTEAGA, C.L. Intrinsic and acquired resistance to HER2-targeted therapies in HER2 gene-amplified breast cancer: Mechanisms and clinical implications. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2015, nr. 17, pp. 1–16. ISSN: 0893-9675.
31. ROSS-INNES, C.S., STARK, R., TESCHENDORFF, A.E, HOLMES, K.A., ALI, H.R., DUNNING, M.J. et al. Differential oestrogen receptor binding is associated with clinical outcome in breast cancer. *Nature*. 2014, nr. 481, pp. 389–393. ISSN: 1476-4687.
32. MURPHY, L.C., SEEKALLU, S.V., WATSON, P.H. Clinical significance of estrogen receptor phosphorylation. *Endocrine-Related Cancer*. 2014, nr. 18, pp. 1–14. ISSN: 1351-0088.
33. MAROTTI, J.D., COLLINS, L.C., HU, R., TAMIMI, R.M. Estrogen receptor- β expression in invasive breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the nurses: health study. *Modern Pathology*. 2010, vol. 23(2), pp. 197–204. ISSN: 0893-3952.
34. O'MALLEY, B.W., KUMAR, R. Nuclear receptor coregulators in cancer biology. *Cancer Research*. 2012, vol. 69 (21), pp. 8217–8222. ISSN: 0099-7013.

35. HABASHY, H.O., POWE, D.G., RAKHA, E.A. et al. The prognostic significance of PELP 1 expression in invasive breast cancer with emphasis on the ER-positive luminal-like subtype. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010, vol. 120(3), pp. 603–612. ISSN: 0167-6806.
36. BJORNSTROM, L., SJOBERG, M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol*. 2015, nr. 19, pp. 833-842. ISSN: 0888-8809.
37. PAPOUTSI, Z., ZHAO, C., PUTNIK, J. Binding of estrogen receptor α/β heterodimers to chromatin in MCF-7 cells. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017, vol. 43(2), pp. 65–72. ISSN: 1479-6813.
38. CHIA, K.M., LIU, J., FRANCIS, G.D. A feedback loop between androgen receptor and erk signaling in estrogen receptor-negative breast cancer. *Neoplasia*. 2011, vol. 13(2), pp. 154–166. ISSN: 1476-5586.
39. MILLER, W.R., ANDERSON, T.J., DIXON, J.M., SAUNDERS, P.T. Oestrogen receptor β and neoadjuvant therapy with tamoxifen: prediction of response and effects of treatment. *British Journal of Cancer*. 2016, vol. 94(9), pp. 1333–1338. ISSN: 0007-0920.
40. HONMA, N., HORII, R., IWASE, T. et al. Clinical importance of estrogen receptor- β evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009, vol. 26(22), pp. 3727–3734. ISSN: 0732-183X.
41. O'NEILL, P.A., DAVIES, M.P., SHAABAN, A.M. et al. Wild-type oestrogen receptor beta (ER β 1) mRNA and protein expression in tamoxifen-treated post-menopausal breast cancers. *British Journal of Cancer*. 2014, vol. 91(9), pp. 1694–1702. ISSN: 0007-0920.
42. JENSEN, E.V., CHENG, G., PALMIERI, C. et al. Estrogen receptors and proliferation markers in primary and recurrent breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013, vol. 98(26), pp. 15197–15202. ISSN: 0027-8424.
43. BIÈCHE, I., PARFAIT, B., LAURENDEAU, I., GIRAULT, I., VIDAUD M., LIDEREAU, R. Quantification of estrogen receptor α and β expression in sporadic breast cancer. *Oncogene*. 2011, vol. 20 (56), pp. 8109–8115. ISSN: 0950-9232.
44. GERALD, M., RYAN, G. Sex hormone receptor repertoire in breast cancer. *International Journal of Breast Cancer*. 2013, nr. 3, pp. 1-5. ISSN: 2090-3170.
45. GIULIANELLI, S., MOLINOLO, A., LANARI, C. Targeting progesterone receptors in breast cancer. *Vitamins and Hormones*. 2013, vol. 93(5), pp. 162-175. ISSN: 0083-6729.
46. DE VIVO, I., HANKINSON, S.E., COLDITZ, G.A. A functional polymorphism in the progesterone receptor gene is associated with an increase in breast cancer risk. *Cancer Res*. 2013, nr. 63, pp. 5236-5238. ISSN: 0008-5472.
47. ARPINO, G., WEISS, H., LEE, A.V. et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst*. 2015, nr. 97, pp. 1254-1261. ISSN: 0027-8874.
48. CUI, X., SCHIFF, R., ARPINO G. et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2015, nr. 23, pp. 7721-7735. ISSN: 0732-183X.
49. MIRMALEK, S.A., HAJILOU, M., TABATABAEE, S., PARSА, Y., YADOLLAH-DAMAVANDI, S., PARSА, T. Prevalence of HER-2 and hormone receptors and P53 mutations in the pathologic specimens of breast cancer patients. *International Journal of Breast Cancer*. 2014, nr. 2, pp. 1-4. ISSN: 2090-3170.
50. TANNER, M., JÄRVINEN, P., ISOLA, J. Amplification of HER-2/neu and topoisomerase II alpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2011, vol. 61(14), pp. 5345–5348. ISSN: 0008-5472.

51. TAPIA, C., SAVIC, S., WAGNER, U. et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res.* 2017, vol. 9(3), pp. 25-31. ISSN: 1465-542X.
52. STRIEN, L., LEIDENIUS, M., von SMITTEN, K., HEIKKILÄ, P. Concordance between HER-2 and steroid hormone receptor expression between primary breast cancer, sentinel node metastases and isolated tumor cells. *Pathol Res Pract.* 2010, vol. 206(4), pp. 253–258. ISSN: 0344-0338.
53. BOHN, U., AGUIAR, J., BILBAO, C. et al. Prognostic value of the quantitative measurement of the oncoprotein P185 Her-2/neu in a group of patients with breast cancer and positive node involvement. *International Journal of Cancer.* 2012, vol. 101(6), pp. 539–544. ISSN: 1097-0215.
54. KOEPPEN, H.K., WRIGHT, B.D., BURT, A.D. et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology.* 2011, vol. 38(2), pp. 96–104. ISSN: 1365-2559.
55. MOON, Y.W., PARK, S., SOHN, J.H. et al. Clinical significance of progesterone receptor and HER2 status in estrogen receptor-positive, operable breast cancer with adjuvant tamoxifen. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011, nr. 137, pp. 1123–1130. ISSN: 0171-5216.
56. CHIA, S., NORRIS, B., SPEERS, C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2018, vol. 26(35), pp. 5697–5704. ISSN: 0732-183X.
57. LIU, Y., LIU, Q., WANG, T. et al. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker. *BMC Cancer.* 2013, nr. 13, pp. 202-209. ISSN: 1471-2407.
58. PEETERS, D.J., van DAM, P.J., VAN DEN EYNDEN, G.G. et al. Detection and prognostic significance of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer according to immune histochemical subtypes. *Br J Cancer.* 2018, vol. 110(2), pp. 375–383. ISSN: 0007-0920.
59. CARTER, C.L., ALLEN, C., HENSON, D.E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 2009, nr. 63, pp. 181–187. ISSN: 1097-0142.
60. MC GUIRE, W.L. Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017, nr. 10, pp. 5–9. ISSN: 0167-6806.
61. FOSTER, R.S. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016, nr. 5, pp. 79–104. ISSN: 1055-3207.
62. CHEANG, M.C., CHIA, S.K., VODUC, D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009, vol. 101(10), pp. 736–750. ISSN: 0027-8874.
63. BANERJI, S., CIBULSKIS, K., RANGEL-ESCARENO, C. et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature.* 2012, nr. 486, pp. 405–409. ISSN: 0028-0836.
64. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012, nr. 490, pp. 61–70. ISSN: 0028-0836.
65. STEPHENS, P.J., TARPEY, P.S., DAVIES, H. et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature.* 2012, nr. 486, pp. 400–404. ISSN: 0028-0836.
66. PUSZTAI, L., AYERS, M., STEC, J. et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res.* 2013, nr. 9, pp. 2406-2415. ISSN: 1078-0432.

67. WEIGELT, B., PETERSE, J.L., van't VEER, L.J. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2015, nr. 5, pp. 591–602. ISSN: 1474-175X.
68. SCHNEEWEISS, A., CHIA, S., HICKISH, T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2013, vol. 24(9), pp. 2278–2284. ISSN: 0923-7534.
69. FOWLER, A.M., ALARID, E.T. Amping up estrogen receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018, nr. 9, pp. 305-318. ISSN: 0167-6806.
70. LAWRENCE, M.S., STOJANOV, P., POLAK, P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013, nr. 499, pp. 214–218. ISSN: 0028-0836.
71. THOMAS, C., GUSTAFSSON, J.A. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2014, nr. 11, pp. 597–608. ISSN: 1474-175X.
72. JUNTILA, T.T., AKITA, R.W., PARSONS, K. et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 2019, nr. 15, pp. 429–440. ISSN: 1536-6108.
73. SEYED, A.M., MARYAM, H., TABATABAEE, S.A., PARSA, Y., YADOLLAH-DAMAVANDI, S. Prevalence of HER-2 and Hormone Receptors and P53 Mutations in the Pathologic Specimens of Breast Cancer Patients. *International Journal of Breast Cancer*. 2014, nr. 5, pp. 1-4. ISSN: 2090-3170.
74. FROYD H., HARMER, V. The Histopathology of Breast Cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management*. 2011, nr. 2, pp. 19-21. ISBN: 3781405198660.
75. LOI, S., HAIBE-KAINS, B., DESMEDT, C. et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol*. 2018, nr. 25, pp. 1239–1246. ISSN: 0732-183X.
76. PENNISI, A., KIEBER-EMMONS, T., MAKHOUL, I., HUTCHINS, L. Relevance of pathological complete response after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2016, nr. 10, pp. 103-107. ISSN: 1178-2234.
77. YIP, C.H., RHODES, A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014, vol. 10(14), pp. 2293–2301. ISSN: 1479-6694.
78. JIA-YUAN, S., SAN-GANG, W., FENG-YAN, L., HUAN-XIN, L., ZHEN-YU, H. Progesterone receptor loss identifies hormone receptor-positive and her2-negative breast cancer subgroups at higher risk of relapse: a retrospective cohort study. *OncoTargets and Therapy*. 2016, nr. 9, pp. 1707–1713. ISSN: 11786930.
79. BAE, S.Y., KIM, S., LEE, J.H. et al. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015, nr. 15, pp. 138-145. ISSN: 1471-2407.
80. PRAT, A., CHEANG, M.C., MARTÍN, M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013, vol. 31(2), pp. 203–209. ISSN: 0732-183X.
81. BAL, O., YALCINTAS ARSLAN, U., DURNALI, A. et al. Progesterone receptor status in determining the prognosis of estrogen receptor positive/HER2 negative breast carcinoma patients. *J BUON*. 2015, vol. 20(1), pp. 28–34. ISSN: 1107-0625.
82. BAUM, M., BUZDAR, A., CUZICK, J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2013, vol. 98(9), pp. 1802–1810. ISSN: 0099-7374.

83. PARK, S., PARK, B.W., KIM, T.H. et al. Lack of either estrogen or progesterone receptor expression is associated with poor survival outcome among luminal A breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol*. 2013, vol. 20(5), pp. 1505–1513. ISSN: 1068-9265.
84. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018. Atlanta, GA: *American Cancer Society*, 2018. ISSN: 1097-0142.
85. DEBORAH, F., KAY, T. Endocrine Treatment for Breast Cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management*. 2011, nr. 2, pp. 190-195. ISBN: 9781405198660.
86. SHUNCHAO, Y., KAI, L., XIN, J., HUAWEI, Z. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Oncotargets and Therapy*. 2015, nr. 8, pp. 1433–1441. ISSN: 1178-6930.
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2015, nr. 365, pp. 1687–1717. ISSN: 0140-6736.
88. GRAY, R.G., REA, D., HANDLEY, K. et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013, vol. 31(18 Suppl): Abstr 5. ISSN: 0732-183X.
89. DOWSETT, M., CUZICK, J., INGLE, J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010, vol. 28(3), pp. 509–518. ISSN: 0732-183X.
90. ADEMUYIWA, F.O., CYR, A., IVANOVICH, J., THOMAS, M.A. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2016, nr. 8, pp. 1–12. ISSN: 1340-6868.
91. GNANT, M., MLINERITSCH, B., STOEGER, H., LUSCHIN-EBENGREUTH, G., KNAUER, M., MOIK, M. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015, nr. 26, pp. 313–320. ISSN: 0923-7534.
92. BASTIAANNET, E., LIEFERS, G.J., DE CRAEN, A.J. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2018, nr. 124, pp. 801-811. ISSN: 0167-6806.
93. PICARRI, S., ALONJI, G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2015, nr. 365, pp. 1687-1717. ISSN: 0140-6736.
94. GLUCK, S. Extending the clinical benefit of endocrine therapy for women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: differentiating mechanisms of action. *Clin Breast Cancer*. 2014, nr. 14, pp. 75–84. ISSN: 1938-0666.
95. VIRGININIA, G., ANDREEA, L., CARLOS, L. Exploring biomarkers of phosphoinositide 3-Kinase Pathway activation in the treatment of hormone receptor positive human epidermal growth receptor 2 negative advanced breast cancer. *The Oncologist*. 2019, vol. 24(3), pp. 305-312. ISSN: 1083-7159.
96. BURRIS, H.A., LEBRUN, F., RUGO, H.S. et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer*. 2013, nr. 119, pp. 1908–19115. ISSN: 1097-0142.
97. MURTUZA, M., RAMPURWALA, G., MARK, E. Update on adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical research*. 2014, nr. 8, pp. 125-134. ISSN: 1178-2234.

98. BASELGA, J., CAMPONE, M., PICCART, M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012, nr. 366, pp. 520–529. ISSN: 0028-4793.
99. BACHELOT, T., BOURGIER, C., CROPET, C. et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012, nr. 30, pp. 2718–2724. ISSN: 0732-183X.
100. GUPTA, S., ZHANG, J., JERUSALEM, G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014, nr. 14, pp. 929–940. ISSN: 1473-7167.
101. JOSEPH, A., ROBERT, J. et al. Impact of clinical risk category on prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer (EBC) by age and the 21-gene recurrence score (RS) in TAILORx 2019. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2019, nr. 37, pp. 45-67. ISSN: 0732-183X.
102. CARDOSO, F., HARBECK, N., FALLOWFIELD, L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016, vol. 23(suppl 7), pp. 9-11. ISSN: 0923-7534.
103. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Breast Cancer.* Version 3.2014. ISSN: 1540-1413.
104. PRITCHARD, K.I., GELMON, K.A., RAYSON, D. et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive her2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. *Curr Oncol.* 2016, nr. 20, pp. 48–61. ISSN: 1198-0052.
105. ROSS, J.S., SLODKOWSKA, E.A., SYMMANS, W.F., PUSZTAI, L., RAVDIN, P.M., HORTOBAGYI, G.N. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009, vol. 14(4), pp. 320–368. ISSN: 1083-7159.
106. SAXENA, R., DWIVEDI, A. ErbB family receptor inhibitors as therapeutic agents in breast cancer: current status and future clinical perspective. *Med Res Rev.* 2012, vol. 32(1), pp. 166–215. ISSN: 0198-6325.
107. HIGGINS, M.J., BASELGA, J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest.* 2011, vol. 121(10), pp. 3797–3803. ISSN: 0021-9738.
108. SLAMON, D., EIERMANN, W., ROBERT, N. et al. Breast cancer international research group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011, vol. 365(14), pp. 1273–1283. ISSN: 0028-4793.
109. PEREZ, E.A., ROMOND, E.H., SUMAN, V.J. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011, vol. 29(25), pp. 3366–3373. ISSN: 0732-183X.
110. GIANNI, L., DAFNI, U., GELBER, R.D. et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011, vol. 12(3), pp. 236–244. ISSN: 1470-2045.
111. TOLANEY, S.M., BARRY, W.T., DANG, C.T. et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *SABCS Annual Meeting.* 2018.
112. MAISANO, R., ZAVETTIERI, M., AZZARELLO, D. et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast

- cancer patients: a phase II study. *J Chemother.* 2011, vol. 23(1), pp. 40–43. ISSN: 1341-321X.
113. MINCKWITZ, G., SCHNEEWEISS, A., LOIBL, S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (Gepar-Sixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016, vol. 15(7), pp. 747–756. ISSN: 1470-2045.
 114. ELAINE, L. Chemotherapy as a treatment for breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management.* 2011, vol. 2(8), pp. 149-174. ISBN: 978-1-405-19866-0.
 115. URRUTICOECHEA, A., ARNELOS, M., WALSH, G., DOWSETT, M., SMITH, I.E. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for premenopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat.* 2015, vol. 110(3), pp. 411–416. ISSN: 0167-6806.
 116. WONG, M., O'NEILL, S., WALSH, G., SMITH, I.E. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol.* 2015, vol. 24(1), pp. 133–138. ISSN: 0923-7534.
 117. MAISANO, R., CARISTI, N., MARE, M. et al. Protective effect of leuprolide on ovarian function in young women treated with adjuvant chemotherapy for early breast cancer: a multicenter phase II study. *J Chemother.* 2009, vol. 20(6), pp. 740–743. ISSN: 1120-009X.
 118. SIEGEL, R.L., MILLER, K.D., JEMAL, A. Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin.* 2016, vol. 65(1), pp. 5–29. ISSN: 0007-9235.
 119. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures. 2013–2014.
 120. PARK, H.J., KOO, Y.A., IM, Y.H., YOON, B.K., CHOI, D. GnRH agonist therapy to protect ovarian function in young Korean breast cancer patients. *J Korean Med Sci.* 2010, vol. 25(1), pp. 110–116. ISSN: 1011-8934.
 121. PROWELL, T.M., DAVIDSON, N.E. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist.* 2014, vol. 9(5), pp. 507–517. ISSN: 1549-490X.
 122. SEBASTIÁN, G., ALFREDO, M., CLAUDIA, L. Targeting progesterone receptors in breast cancer. *Vitamins and Hormones.* 2013, nr. 93, pp. 161-185. ISSN: 0083-6729.
 123. CHO, Y.J., KIM, M.L., LEE, S.Y., LEE, H.S., KIM, J.M., JOO, K.Y. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) versus conventional laparoscopic surgery for adnexal preservation: a randomized controlled study. *Int J Womens Health.* 2012, nr. 4, pp. 85–91. ISSN: 1179-1411.
 124. ANGIONI, S., PONTIS, A., SEDDA, F., ZAMPETOGLOU, T., CELA, V., MEREU, L. Single-port versus conventional multiport access prophylactic laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk patients for ovarian cancer: a comparison of surgical outcomes. *OncoTargets Ther.* 2015, nr. 8, pp. 1575–1580. ISSN: 1178-6930.
 125. GOEL, S., SHARMA, R., HAMILTON, A., BEITH, J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, nr. 4, pp. 234-256. ISSN: 0469-493X.
 126. BOCCARDO, F., RUBAGOTTI, A., PERROTTA, A. et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol.* 2014, vol. 5(4), pp. 337–342. ISSN: 0923-7534.
 127. JONAT, W., KAUFMANN, M., SAUERBREI, W. et al. Zoladex early breast cancer research association study. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol.* 2012, vol. 20(24), pp. 4628–4635. ISSN: 0732-183X.

128. SUN, J.B., JIANG, B., YANG, L., LI, W.Q., REN, Y.H. Effect of the goserelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer. *J Qiqihar Univ Med.* 2014, vol. 35(2), pp. 224–225. ISSN: 1658-3612.
129. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet.* 2016, vol. 348(9036), pp. 1189–1196. ISSN: 0140-6736.
130. BESE, N.S., IRIBAS, A., DIRICAN, A., OKSUZ, D., ATKOVAR, G., OBER, A. Ovarian ablation by radiation therapy: is it still an option for the ablation of ovarian function in endocrine responsive premenopausal breast cancer patients? *Breast.* 2009, vol. 18(5), pp. 304–308. ISSN: 0960-9776.
131. DUNNWALD, L.K., ROSSING, M.A., LI, C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2017, vol. 9(1), pp. 6-23. ISSN: 0167-6806.
132. MARTÍN, M., RODRÍGUEZ-LESCURE, A., RUIZ, A. et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010, vol. 123(1), pp. 149–157. ISSN: 0167-6806.
133. HUGH, J., HANSON, J., CHEANG, M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol.* 2009, vol. 27(8), pp. 1168–1176. ISSN: 0732-183X.
134. ENKUS, E., KYRIAKIDES, S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology 2 (Supplement 5):* 2015, pp. 8-30. ISSN: 0923-7534.
135. CARDOSO, F., COSTA, A., SENKUS, E. et al. 3-rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Annals of Oncology.* 2017, nr. 28, pp. 16-33. ISSN: 0923-7534.
136. BULAT, I. *Tratamentul medical al tumorilor maligne: Recomandări practice.* Chişinău. Tipografia Sirius; 2018. ISBN 978-9975-57-254-5.
137. XIN, J., PING, M. Targeting breast cancer metastasis. *Breast Cancer: Basic and Clinical research.* 2015, vol. 9(s1), pp. 23-34. ISSN: 0943-9772.
138. National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets: Breast.* 2015. ISSN: 0262-8856.
139. DATKO, F.M., ANDREA, G., DICKLER, M.N. et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2013, nr. 31(suppl), pp. 606-607. ISSN: 0732-183X.
140. CADOO, K.A., TRAINA, T.A., KING, T.A. Advances in molecular and clinical subtyping of breast cancer and their implications for therapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2013, vol. 22(4), pp. 823–840. ISSN: 1055-3207.
141. WANG, C., CHEN, M., FU, F., HUANG, M. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis. *PloSOne.* 2013, vol. 8(6), pp. 360-366. ISSN: 1932-6203.
142. ELGINDY, E., SIBAI, H., ABDELGHANI, A., MOSTAFA, M. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015, vol. 126(1), pp. 187–195. ISSN: 0029-7844.
143. VITEK, W.S., SHAYNE, M., HOEGER, K., HAN, Y., MESSING, S., FUNG, C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014, vol. 102(3), pp. 808–815. ISSN: 0015-0282.
144. HAGEMANN, A.R., ZIGHELBOIM, I., ODIBO, A.O., RADER, J.S., MUTCH, D.G., POWELL, M.A. Cost-benefit of laparoscopic versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast J.* 2011, nr. 17, pp. 103–105. ISSN: 1524-4741.

145. ROYCE, E., OSMAN, D. Everolimus in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2015, nr. 9, pp. 73-80. ISSN: 1178-2234.
146. HARRIS, L.N., ISMAILA, N., MCSHANE, L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016, nr. 34, pp. 1134–1150. ISSN: 0732-183X.
147. CURIGLIANO, G., BURSTEIN, H.J., WINER, E. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017, nr. 28, pp. 1700–1712. ISSN: 0923-7534.
148. GOLDBIRSCHE, A., INGLE, J.N., GELBER, R.D., COATES, A.S, THÜRLIMANN, B., SENN, H.J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019, vol. 20(8), pp. 1319–1329. ISSN: 0923-7534.
149. PETO, R., DAVIES, C, GODWIN, J. et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012, vol. 379(9814), pp. 432–444. ISSN: 0140-6730.
150. SIEGEL, R., MA, J., ZOU, Z., JEMAL, A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014, vol. 64(1), pp. 9–29. ISSN: 0007-9235.
151. MAISONNEUVE, P., DISALVATORE, D., ROTMENSZ, N. et.al. Proposed new clinico-pathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014, nr. 16, pp. 65-74. ISSN: 1465542X.
152. ROCCA, A., FAROLFI, A., MALTONI, R. et al. Efficacy of endocrine therapy in relation to progesterone receptor and Ki67 expression in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015, nr. 152, pp. 57–65. ISSN: 0167-6806.
153. BONNEFOI, H., LITIÈRE, S., PICCART, M. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014, nr. 25, pp. 1128–1136. ISSN: 0923-7539.
154. NIELSEN, T.O., JENSEN, M.B., BURUGU, S. et al. High-risk premenopausal luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy: Results from the DBCG77B clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2017, nr. 23, pp. 946–953. ISSN: 1078-0432.
155. CHEN, J, JIANG, P., WANG, H.J. et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: A 15-study meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014, nr. 12, pp. 212-214. ISSN: 1477-7819.
156. PARTRIDGE, A.H., HUGHES, M.E., WARNER, E.T. et.al. Subtype - dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol*. 2016, nr. 34, pp. 3308–3314. ISSN: 0732-183X.
157. ROSS, J.S., GAY, L.M., ELVIN, J.A. et al. Comprehensive genomic profiling of 8,654 breast carcinomas reveals therapeutically targetable molecular subtypes beyond those defined by hormone-receptor expression: *Abstract presented at the European Society for Medical Oncology 2016 Congress*. Copenhagen, Denmark; October 7–11, 2016, 229PD.
158. KROEMER, G., SENOVILLA, L., GALLUZZI, L. et al. Natural and therapy-induced immune surveillance in breast cancer. *Nat Med*. 2015, nr. 21, pp. 1128–1138. ISSN: 1078-8956.

159. INGOLD, H., UNTCH, M., DENKERT, C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: A predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant treated HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2016, nr. 22, pp. 5747–5754. ISSN: 1078-0432.
160. EDGE, S.B. et al. American Cancer Society, American College of Surgeons, AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual. *Breast Cancer.* New York: Springer; 2010, pp. 648-650. ISSN: 1340-6868.

ANEXE

Anexa 1 Chestionarul de evaluare a pacientelor incluse în studiu

1. Numele Prenumele.
2. Adresa
3. № fișei de staționar/ambulator
4. Vîrsta pacientei (ani)
5. Grupul de vîrstă
 1. < 25 ani
 2. 26-35
 3. 36-45
 4. 46-55
6. Locul de trai
 1. oras
 2. sat
7. Starea familiara
 1. celibatară
 2. căsătorită
 3. divorțată
8. Menarhe
 1. pînă la 11 ani
 2. 12-14 ani
 3. 15 ani și >
9. Zile menstruale
 1. 3 zile
 2. 4-6
 3. 7 și
10. Ritmul menstrual
 1. regulat
 2. dereglat
11. Parietatea
 1. nu a născut
 2. 1-3 nașteri
 3. 4-5
 4. 6 și >
12. Avorturi
 1. 1-2
 2. 3-5
 3. 6-10
 4. > 10

5. 0

13. CGM la rude

1. da
2. nu

14 Anul luării la evidență

1. până la 2012
- 2.2013
- 3.2014
- 4.2015
- 5.2016
- 6.2017

15. Glanda mamara afectata

1. dreapta
2. stinga

16. Localizarea procesului

1. Superior intern
2. Hotarul cadr.superioare
3. Superior lateral
4. Hotarul cadr.externe
5. Lateral inferior
6. Hotarul cadr.inferioare
7. Medial inferior
8. Hotarul cadr.interne
9. Central

17. Forma clinica

1. Unicentrică
2. Multicentrica
3. Padjet
4. Formele difuze

18. Acuzele

1. prezența formațiunii
2. absența formațiunii

19. Istoricul bolii

1. < 3 luni
2. 3-6 luni
3. 6-9 luni
4. 9-12 luni
5. 1 an
6. 2 ani

20. Mamografia

1. Cr
2. FA

3. FAM
4. Chist
5. Nu s-a efectuat

21. USG a glandei mamare

1. nu sunt date
2. Cr
3. Susp.Cr
4. FAM
5. FA
6. Chist

22. Citologia

1. carcinom
2. susp.carcinom
3. celule epiteliale glandulare
4. epiteliu glandular cu proliferatie
5. epiteliu glandular cu atipie

23. Trepanobiopsia preoperatorie

1. da
- 2.nu

24. Diametrul tumorii

1. <1 cm
2. 2 cm
3. 3 cm
4. 4 cm
5. 5 cm
6. 6 cm...

25. Afectarea primară a ggl

- 1.da
2. nu

26. Grupele de ggl afectați primar

1. axilari
2. subclaviculari
3. subscapulari
4. axilar+ subclavicular
5. axilar+ subscapular
6. subclavicular+subscapular
7. toți

27. STADIUL

1. 0 Tis NoMo
2. I T1NoMo
3. IIA ToN1Mo
4. IIA T1N1Mo
5. IIA T2NoMo
6. IIB T2N1Mo

7. IIB T3NoMO
8. IIIA ToN2Mo
9. IIIA T1N2Mo
10. IIIA T2N2Mo
11. IIIA T3N1Mo
12. IIIA T3N2Mo
13. IIIB T4NoMo
14. IIIB T4N1Mo
15. IIIB T4N2Mo

28. Patologia concomitentă.

1. Cardiomiopatie
2. HTA
6. Tiroidită autoimună
9. Chist ovarian
10. Miom uterin
15. HVB + HVC
16. Epilepsie
17. Maladie ulcerosă

29. CHT neoadjuvantă

1. da
2. nu

30. Schema de CHT neoadjuvantă

1. Nu s-a efectuat
2. CMF
3. CAF
4. CEF
5. AC/AF
6. Alte scheme

31. Nr. curelor de CHT neoadjuvantă

1. 1-2
2. 3-4
3. 4-...

32. Eficacitatea tratamentului CHT neoadjuvant

1. progresare
2. stabilizarea
3. regresie 20%
4. regresie 30%
5. regresie 40%
6. regresie 50%
7. regresie 60% și mai mult

33. Complicațiile tratamentului CHT neoadjuvant

1. leucopenia
2. agravarea cardiopatiei preexistente
3. agravarea hepatopatiei preexistente

4. agravarea nefropatiei preexistente

34. Tratamentul RT preoperator

1. da
2. nu

35. Doza sumară a RT

1. 30-40 Gy
2. 40-50 Gy

36. Eficacitatea tratamentului RT neoadjuvant

1. progresare
2. stabilizarea
3. regresie 20%
4. regresie 30%
5. regresie 40%
6. regresie 50%
7. regresie 60% și mai mult

37. Ovariectomie preoperatorie

1. da
2. nu

38. Volumul intervenției chirurgicale

1. Rezechție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională
5. Rezechție secție sectorală cu an. Hist. de urgență + mastectomie Madden
6. Mastectomie tip Madden

39. Tip de creștere

1. nu este indicat
2. unicentric
3. multicentric
4. solid
5. schiros
6. mixt

40. Clasificarea morfologica

1. Carcinom ductal invaziv
2. carcinom ductal invaziv tip schir
3. carcinom lobular invaziv
4. mixt
5. Tubular
5. Papilar
6. Medular
7. Mucinos

41. Fundalul

1. Nu este indicat
2. FAM
3. FAM fibrozat

4. FAM proliferativ
5. Scleroză
6. Fibroză
7. Chistic
8. Focare de creștere tumorală
9. Adenoză sclerozantă
10. CAP
11. Infiltrație limfoidă
12. Hialinoză stromei

42. Patomorfoza

1. Gr.1
2. Gr.2
3. Gr.3
4. Gr.4
5. Nu este indicat

43. Gradul de diferențiere

1. G1
2. G2
3. G3
4. G4
5. Nu este indicat

44. pT

1. 1-2 cm
2. 2-3 cm
3. 3-4 cm
4. 4-5 cm
5. mai mult 6 cm
6. nu este indicat

45. pN (nr. de ggl afectați):

1. Axilari
2. Subclaviculari
3. Subscapulari
4. Absenți
5. Toți

46. Subtipul luminal

1. LUM A
2. LUM B

47. CHT adjuvantă

1. da
2. nu

48. Schema de CHT adjuvantă

1. Nu s-a efectuat
2. CMF
3. CAF

4. CEF
5. AC/AF
6. Alte scheme

49. Nr. curelor de CHT adjuvantă

1. 1-2
2. 3-4
3. 4-...

50. Complicațiile tratamentului CHT neoadjuvant

1. leucopenia
2. agravarea cardiopatiei preexistente
3. agravarea hepatopatiei preexistente
4. agravarea nefropatiei preexistente

51. Tratamentul RT postoperator

1. da
2. nu

52. Doza sumară a RT

1. 30-40 Gy
2. 40-50 Gy

53. Ovariectomie chirurgicală

1. da
2. nu

54. Tipul ovariectomiei chirurgicale

1. laparoscopică
2. laparotomică

55. Scopul ovariectomiei chirurgicale

1. profilactic
2. paliativ

56. Complicații postoperatorii

1. da
2. nu

57. Ovariectomia chimică

1. da
2. nu

58. Scopul ovariectomiei chimice

1. profilactic
2. paliativ

59. Preparate utilizate în ov. chimică

1. Lucrin depot
2. Zoladex

3. Diferilin

60. Durata administrării

1. < 2 ani
2. 2 ani

61. Tamoxifen

1. da
2. nu

62. Durata administrării

1. 1-2 ani
2. 2-3 ani
3. 3-4 ani
4. 4-5 ani

63. Metode de depistare a extinderii procesului tumoral

1. Ro toracelui
2. USG organelor interne
3. Scintigrafia sistemului osos
4. Tomografia computerizată
5. altele

64. Semne de progresare

1. da
2. nu
3. suspexie la mts

65. Termenii de depistare a mts după intervenție chirurgicală

1. <1 an
2. 1-2 ani
3. 2-3 ani
4. 3-4 ani
5. 4 și mai mulți ani

66. Localizarea mts

1. ggl regionali
2. cicatricea postoperatorie
3. oase
4. pulmonare
5. ovare
6. susp. mts în ovare

67. Tratamentul CMGM

1. CHT
2. CHT+RT
3. CHT+/-RT+Ov. paliativă chirurgicală
4. CHT+/-RT+ Ov. paliativă chimică
5. Simptomatic

68. Efectul tratamentului paliativ

1. regresie
2. stabilizare
3. progresare

68. Supraviețuirea

1. 3 luni
2. 3-6 luni
3. 6-12 luni
- 4 1-2 ani
5. 2-3 ani
6. 3-4 ani
7. mai mult de 4 ani

69. Cauza decesului

1. progresarea maladiei
2. alte cauze



Anexa 3 Actul nr. 33 de implementare a inovației

IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” din RM



“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IPESMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

17 septembrie 2018

ACTUL nr. 33

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico–practic)

1. *Denumirea propunerii de implementare:* „ALGORITM INVESTIȚIONAL PENTRU EVALUAREA ROLULUI OVARIECTOMIEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PACIENTELOR CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ”.

2. *Autorii:* BACALÎM Lilia, doctoranda, GHIDIRIM Nicolae, dr.hab. șt.med., prof.univ., SOFRONI Larisa, dr.hab. șt.med., prof.cercet.

3. *Numarul inovației :* Nr. 5655 din 05 septembrie 2018

4. *Unde și când a fost implementată:* În IMSP IOM, mun.Chișinău în perioada 2014 - 2018

5. *Rezultatul inovației :* algoritmul propus și utilizat în practică prezintă date concrete în sensul metodelor de tratament complex al pacienților cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, precum și evaluării riscului de progresare loco-regională și/sau sistemică, elemente importante pentru optimizarea reducerii mortalității cu ameliorarea supraviețuirii pacienților cu cancer al glandei mamare. Ovariectomia în tratamentul CGM în perioada reproductivă prezintă un impact economic semnificativ.

6. *Eficacitatea implementării:* Problema pe care o rezolvă inovația constă în: optimizarea metodelor de tratament complex al pacienților cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, reducerea riscului de apariție a recidivelor loco-regionale și/sau sistemice, ameliorarea calității vieții pacientului și sporirea ratei de supraviețuire cu diminuarea mortalității cauzată de cancerul mamar.

7. *Obiecții/Propuneri:* Avantajele algoritmului investițional propus constau în: disponibilitatea metodelor de tratament complex, evaluare în dinamică facilă, disponibilă și evaluare complexă a riscului de recidivare și metastazare la distanță postoperator.

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IOM

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Larisa CATRINICI

Ghenadie CUROCICHIN

Anexa 4 Certificat de inovator nr. 34




Anexa 5 Actul nr. 34 de implementare a inovației

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” din RM**



FAKENDO ALLIS EGO IPSE ARHEO!



ACTUL nr. 34

“APROB”
Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“ 17 septembrie 2018

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

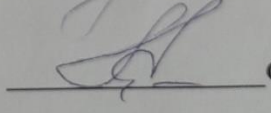
1. *Denumirea propunerii de implementare:* ALGORITM INVESTIȚIONAL DE OPTIMIZARE A AVANTAJELOR ȘI DEZAVANTAJELOR OVARIECTOMIEI CHIRURGICALE”
2. *Autorii:* BACALÎM Lilia, doctoranda, CLIPCA Ivana, dr.șt.med.
3. *Numarul inovației :* Nr. 5656 din 06 septembrie 2018
4. *Unde și când a fost implementată:* În IMSP IOM, mun.Chișinău în perioada 2014 - 2018
5. *Rezultatul inovației :* algoritmul propus și utilizat în practică prezintă date concrete în sensul evaluării avantajelor și dezavantajelor ovariectomiei chirurgicale și chimice în tratamentul pacienților cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, precum și sporirea eficacității tratamentului, elemente importante pentru optimizarea reducerii mortalității cu ameliorarea supraviețuirii pacienților cu cancer al glandei mamare.
6. *Eficacitatea implementării:* Problema pe care o rezolvă inovația constă în: optimizarea evaluării avantajelor și dezavantajelor ovariectomiei în tratamentul pacienților cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, sporirea eficienței, ameliorarea calității vieții pacientului și sporirea ratei de supraviețuire cu diminuarea mortalității cauzată de cancerul mamar.
7. *Obiectii/Propuneri:* Avantajele propuse constau în: analiza efectivității diferitor metode de tratament, evaluare în dinamică facilă, disponibilă și evaluare complexă a avantajelor și dezavantajelor prezente.

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cerere



Director IMSP IOM
Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. șt. med.


Larisa CATRINICI


Ghenadie CUROCICHIN

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Bacalîm Lilia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bacalîm Lilia

Semnătura

Data



Nume / Prenume **Bacalim Lilia**
Adresa or. Chişinău., bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt, 165
Telefoane serviciu: (+373)22...205701, Mobil: (+373) 69504067
e-mail lilia.bacalim@usmf.md
Sex Femenin
Data naşterii 25 august 1983
Naţionalitatea Republica Moldova
Titlul ştiinţific Asistent universitar Catedra de Oncologie, doctorand a USMF „Nicolae Testemiţanu”
Titlul ştiinţifico-didactic Asistent universitar Catedra de Oncologie, doctorand a USMF „Nicolae Testemiţanu”

Experienţa profesională

Perioada **2013-prezent**
Funcţia şi postul ocupat Asistent universitar Catedra de Oncologie a USMF „Nicolae Testemiţanu”
Tipul activităţii Medicină

Perioada **2013-2018**
Funcţia şi postul ocupat Doctorand a USMF „Nicolae Testemiţanu”, specialitatea 321.20. Oncologie şi Radioterapie
Tipul activităţii Medicină

Perioada **2009-2013**
Funcţia şi postul ocupat Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”, catedra Hematologie, Oncologie şi Terapie de Campanie, studii prin rezidenţiat, specialitatea „Oncologie”;
Tipul activităţii Medicină

Perioada **2003-2009**
Funcţia şi postul ocupat Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”, facultatea Medicină Generală;
Tipul activităţii Medicină

Perioada **2000-2003**
Funcţia şi postul ocupat Colegiul de Medicină or. Bălţi, facultatea Asistent Medical
Tipul activităţii Medicină

Educaţie şi formare

Perioada **2013-2018**
Calificarea/diploma obţinută Doctorat 321.20 Oncologie
Discipline principale studiate ♦ Oncologie
Numele şi tipul instituţiei de învăţământ USMF “Nicolae Testemiţanu”

Perioada **2009-2013**
Calificarea/diploma obţinută Rezidenţiat Oncologie
Discipline principale studiate ♦ Oncologie
Numele şi tipul instituţiei de învăţământ USMF "Nicolae Testemiţanu"

Perioada **2003-2009**

Calificarea/diploma obținută
Numele și tipul instituției de
învățământ

Student, Medicina generală
USMF "Nicolae Testemitanu", facultatea Medicină Generală

Perioada 2000-2003

Calificarea/diploma obținută
Numele și tipul instituției de
învățământ

Student
Colegiul de Medicină Bălți

Alte formări/instruiri

2011

◆ **Educație profesională continuă:**

- ✓ Aspecte de diagnostic și tratament al tumorilor cu diversă localizare.
Metodologie didactică.

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă

Română

Autoevaluare
Nivel european (*)

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	B2	B1	B1	C1
B2	B2	B2	B2	B2

(*) **Nivelul Cadrelor Europene Comune de Referință Pentru Limbi Străine**

Rusa

Engleza

Franceza

Competențe și aptitudini PC
Competențe organizaționale/
manageriale

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet

- ◆ Punctualitate
- ◆ Spirit de echipă
- ◆ Planificare

Informații suplimentare

Căsătorită, 3 copii.

Permis de conducere - Categoria B

Persoane de referință:

- Ghidirim Nicolae, dr.hab.șt.med., profesor universitar,
tel. mob. (+373) 68202016.
- Sofroni Larisa, dr.hab.șt.med, profesor cercetător,
tel. mob. (+373) 69187553.