

PROFILUL HORMONAL DE RISC LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR**HORMONAL RISK PROFILE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER**

*Alen Redalf Alfred Gheorghiu^{1,2}, Aurel Mironescu¹, Călin Cobelschi^{1,2},
Adrian. Maier², Iulian Toader^{1,2}, Cătălin Mișarcă^{1,2}, Mircea Hogeia¹*

¹Universitatea Transilvania din Brașov

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

Autor corespondent: Mircea Hogeia, email mircea.hogeia@unitbv.ro

Abstract:

Breast cancer is characterized by increased morbidity and mortality, this being influenced by the presence of risk factors, this time with hormonal involvement, in the development and development of breast cancer. The study was based on analysis of a group of 90 patients with malignant breast tumors operated during 2009-2014 in our department. We used a questionnaire for highlighting the presence or absence of hormonal risk factors in these patients. The results were correlated with the histopathological examination. It is known that in general cancers that are considered hormone dependent, have a distinctive feature, namely, that for their development the presence of hormones is necessary. This study aimed at detecting hormone dependent breast cancers, and also to highlight the risk factors for hormonal dependent breast tumors.

Rezumat:

Cancerul mamar se caracterizează printr-o morbiditate și mortalitate crescută, aceasta fiind influențată de prezența factorilor de risc, de această dată cu implicare hormonală, în dezvoltarea acestuia. Studiul s-a bazat pe analiza unui grup de 90 pacienți cu tumori maligne ale sânelor operați în perioada 2009-2014 în secția de chirurgie a unui spital clinic. A fost utilizat un chestionar pentru evidențierea prezenței sau absenței factorilor de risc hormonal la acești pacienți. Rezultatele au fost corelate cu examenul histopatologic. Se știe că, în general, cancerul considerat dependent de hormoni, are o caracteristică distinctivă, și anume, că pentru dezvoltarea lor este necesară prezența hormonilor. Acest studiu a urmărit să detecteze cancerul mamar dependent de hormoni, precum și să evidențieze factorii de risc pentru tumorile mamare dependente de hormoni.

Key-words: *Hormonal risk factors, breast cancer*

Cuvinte cheie: *Factori hormonal de risc, cancer de sân*

1. Introducere

Cancerul mamar se caracterizează printr-o morbiditate și o mortalitate crescută, acest lucru fiind influențat de prezența unor factori de risc hormonal. (Peccatori F.A. et al., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015).

Factorii hormonal ce influențează apariția și evoluția cancerului mamar sunt următorii:

- vârsta; reprezintă un factor de risc important, astfel că cele mai multe cazuri de cancer apar după vârsta de 50 ani. (Peccatori F.A. et al., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015)
- ciclul menstrual și menopauza; au un rol important în apariția cancerului de sân, astfel că, dacă ciclul menstrual s-a instalat precoce,

înainte de vârsta de 12 ani și menarha s-a instalat tardiv, după 55 de ani, riscul de a dezvolta cancer mamar este mai mare, datorită expunerii prelungite a organismului feminin la acțiunea estrogenilor (Peccatori F.A. et al., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015)

- alăptarea; este un factor protector, astfel că, o femeie cu cât alăptează mai mult pe parcursul vieții, deci cu cât are mai multe sarcini și nașteri, va avea un risc scăzut de a face cancer de sân, în comparație cu nuliparele, sau cu cele care au avut un singur copil, după vârsta de 35 de ani. (Peccatori F.A. et al., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015)
- obezitatea, poate reprezenta un factor important de risc, la femei, în apariția

cancerului de sân după menopauză, deoarece țesutul adipos în exces, poate elibera estrogen, care poate să crească riscul de apariție al cancerului de sân, dacă acesta este ER+. (Peccatori F.A. et al., 2013; Pollack A., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015)

- contraceptivele orale, pot fi considerate ca și factor de risc în apariția cancerului de sân, dacă sunt administrate înainte de prima sarcină, sau pe o perioadă mai mare de 10 ani; de asemenea o asociere a tratamentului hormonal estrogeno-progestativ, poate să crească riscul de apariție a cancerului la femeile la menopauză. (Peccatori F.A. et al., 2013; Stopeck T. A., et al, 2015)

O altă caracteristică importantă a celulelor tumorale, în cancerul de sân, este reprezentată de starea receptorilor hormonal ai acestor celule tumorale și starea HER2 a țesutului tumoral.

În ceea ce privește starea receptorilor hormonal de la nivelul celulelor tumorale, acestea se referă la receptorii pentru estrogen și progesteron și se determină prin efectuarea examenului imunohistochimic din piesa tumorală biopsiată. (Pollack A., 2013)

În această situație se pot stabili mai multe tipuri de receptivitate a celulelor tumorale față de estrogen și progesteron și anume:

- receptivitate la hormoni, adică ER+ și PR+, când avem receptori pentru hormoni la nivelul celulei canceroase; în această situație atât celulele canceroase dar și celulele normale ale sânului primesc semnale de la hormonii estrogen și progesteron, care ar ajuta la înmulțirea acestor celule (Hammond MEH et al, 2010);
- nereceptivitate la hormoni, adică ER- și PR-, când nu avem receptori pentru hormoni la nivelul celulei canceroase;
- receptivitate doar la un hormon: - când avem ER+ și PR- sau ER- și PR+; (Hammond MEH et al, 2010)

Prezența sau absența receptorilor hormonal, la nivelul celulei canceroase a sânului, influențează terapiile hormonale la care va fi supusă pacienta.

Un alt lucru important de știut, în cazul cancerului de sân, este și starea HER 2, a celulelor tumorale, care este de fapt o proteină, la fel ca și receptorii hormonal, care se găsește pe suprafața celulei canceroase și care poate fi, de

asemenea, identificată prin examen imunohistochimic, prin hibridizare fluorescentă in situ sau hibridizare cromogenică in situ. [12]

Se poate spune despre un cancer de sân că este HER2+, dacă rezultatul examenului imunohistochimic este pozitiv cu 3+, altfel, rezultatul este interpretat ca fiind HER2-, conform criteriilor ASCO/CAP. (American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists) (Templeton AJ, 2016)

Conform literaturii de specialitate, terapia hormonală are o eficiență crescută la pacientele care au cancer de sân cu receptori hormonal pentru estrogen și/sau progesteron pe suprafața celulelor tumorale. Terapia hormonală poate fi indusă înainte de începerea tratamentului chirurgical, având ca scop reducerea dimensiunilor tumorii, dar de cele mai multe ori această terapie va fi introdusă imediat postoperator, cu o durată în timp de aproximativ 5 ani, pentru prevenirea recidivelor. De asemenea s-a mai constatat și faptul că asocierea hormonoterapiei cu chimioterapia, are rezultate prognostice mai bune, la 10 ani, decât administrarea singură doar a hormonoterapiei postoperator. Este de menționat faptul că hormonoterapia în cazul în care se asociază cu chimioterapia, trebuie efectuată după terminarea chimioterapiei. Încă este în discuție, dacă terapia hormonală poate fi administrată la femeile sănătoase, dar care au un risc crescut major (istoric familial de cancer de sân), pentru prevenirea apariției cancerului de sân. În terapia hormonală la aceste paciente, se folosesc în prezent inhibitorii de aromatază, analogi ai LHRH și anticorpi monoclonali. (Ciftlik A.T. et al, 2013; Dupouy D.G. et al, 2016; El-Ibiary SY, Hardman JL. 2013, Foged N.T., Brüggmann A., Jørgensen J.T., 2013; Huber D., 2016, Kao K.-J., et al; 2015)

2. Material și metoda:

Studiul s-a bazat pe analiza unui lot de 90 de paciente cu tumori maligne de sân în diferite stadii, internate și operate în perioada 2009 – 2014 în Secția Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov. Studiul a folosit un chestionar, prin care s-a evidențiat prezența sau absența factorilor de risc hormonal, în apariția cancerului de sân. Alături de acest chestionar, s-a folosit și studiul imunohistochimic (IHC), efectuat pe examenul histopatologic al piesei

tumorale, excizată intraoperator, prin intermediul căreia s-a urmărit prezența sau absența receptorilor estrogenici sau progesteronici la nivelul celulelor tumorale precum și starea HER 2 a țesutului tumoral examinat. (Hammond MEH et al, 2010)

După cum am menționat, principalii indicatori atinși în chestionarul aplicat pacientelor, au fost factorii de risc hormonal ce influențează apariția și evoluția cancerului de sân și anume: vârsta pacientelor, când s-a instalat menarha și menopauza, dacă au avut sarcini pacientele și cât au alăptat, dacă au consumat contraceptive orale și dacă se încadrează într-un grad de obezitate. (Pollak, 2013, Berrington de Gonzalez, A. 2010).

Pentru încadrarea într-un grad de obezitate Organizația Mondială a Sănătății folosește indicele de masă corporală (IMC), care presupune o relație între înălțimea pacientului și greutatea corporală a acestuia. Valoarea IMC arată gradul de supra sau subponderabilitate al pacientului, astfel:

- IMC: între 18,5 și 24,99 normoponderal și reprezintă valoarea de referință standard
- IMC < 18,5 subponderabilitate
- IMC între 24,99 și 29,99 supraponderabilitate
- IMC între 29,99 și 39,99 obezitate
- IMC \geq 40 obezitate morbidă (Berrington de Gonzalez, A. 2010, Hammond MEH et al, 2010)

În ceea ce privește studiul imunohisto-chimic, acesta a avut la bază, prelevarea probelor bioptice, intraoperator, de la cele 90 de paciente supuse studiului hormonal, la care s-a practicat chirurgie conservatoare, constând din tumorectomie sau sectorectomie, cu sau fără evidare ganglionară. Probele biologice prelevate, au fost fixate în formol și apoi au fost prelucrate prin tehnica de inducție în parafină, în Laboratorul de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, fiind aduse până la stadiul de bloc de parafină. Ulterior blocul de parafină a fost prelucrat imunohistochemic prin metoda LSAB/HRP (Labbeld Streptovidin Biotin), prin folosirea chitului DAKO LSAB 2 System HRP. (Hammond MEH et al, 2010)

Această metodă folosește înlocuirea avidinei cu streptovidină, care este un analog tetrameric al avidinei, capabil să lege cu mai mare afinitate biotina. De menționat că, acestor

paciente la care s-a făcut examen imunohisto-chimic, li s-a realizat și examenul histopatologic al piesei biopsiate. (Hammond MEH et al, 2010)

3. Rezultate:

În urma aplicării chestionarului mai sus menționat și interviului cu cele 90 de paciente supuse studiului hormonal am obținut următoarele rezultate pe care le voi detalia mai jos.

În ceea ce privește vârsta de apariție a cancerului de sân pe lotul de 90 de paciente supuse studiului, cea mai mare frecvență a cancerului de sân s-a înregistrat în intervalul de vârstă de 55-70 de ani, aici fiind încadrate 64 de paciente (adică 71,11%) din lot, restul de 26 de paciente din lot (adică 28,89%), fiind încadrate în intervalul de vârstă de 35-54 de ani.

Legat de vârsta de apariție a ciclului menstrual, la pacientele din lotul de studiu, supuse chestionarului, s-au obținut următoarele rezultate: din cele 90 de paciente supuse studiului, 26 paciente (adică 28,89%), au avut ciclul menstrual instalat la vârsta de 10-11 ani, 29 de paciente (adică 32,22%), au avut ciclul menstrual instalat la vârsta de 12 ani, iar restul de 35 de paciente (adică 38,89%), au avut ciclul menstrual instalat după vârsta de 12 ani.

Vorbind despre instalarea menopauzei, la cele 90 de paciente supuse studiului, pe baza chestionarului aplicat, s-au obținut următoarele rezultate: la 58 de paciente (adică 64,44%) menopauza s-a instalat după vârsta de 55 de ani, iar la restul de 32 de paciente (adică 35,56%), menopauza s-a instalat înaintea vârstei de 55 de ani; de menționat ca toate pacientele care au avut ciclul menstrual apărut în intervalul de vârstă de 10-12 ani, au fost și cele care au avut menopauza instalată după 55 de ani.

Un alt punct de interes din chestionarul aplicat, pentru lotul de 90 de paciente, a fost sarcina și alăptarea, iar rezultatele obținute s-au împărțit astfel: 20 de paciente (adică 22,22%) au avut mai multe nașteri, iar în aceste cazuri, perioada de alăptare din viața lor, a fost mai lungă (între 12-24 luni în medie), 25 de paciente (adică 27,78%), au fost au avut o singură naștere și în acest caz perioada de alăptare din viața lor a fost mai mică (între 6-12 luni în medie) și 45 de paciente (adică 50%) au fost nulipare și în consecință nu au avut nici o zi perioadă de alăptare din viața lor.

O altă problemă analizată cu ajutorul chestionarului, a reprezentat-o folosirea contraceptivelor orale, iar rezultatele obținute au putut fi interpretate astfel: 30 de paciente (adică 33,33%) au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină, 28 de paciente (adică 31,11%) au utilizat contraceptive orale după prima sarcină și pe o perioadă mai mare de 10 ani, 32 de paciente (adică 35,56%) au utilizat contraceptive orale după instalarea menopauzei, pentru combaterea diferitelor afecțiuni (osteoporoză, unele boli cardiovasculare și pentru prevenirea simptomelor neplăcute ale menopauzei).

Un ultim punct analizat este reprezentat de prezența diferitelor grade de supraponderabilitate, calculate pe baza IMC (indice de masă corporală), iar rezultatele se împart astfel: 35 de paciente (adică 38,89%) au avut IMC = 29,9 și sunt încadrate ca și obeze, 30 de paciente (adică 33,33%) au avut IMC = 18,5 și au fost încadrate ca și normoponderale, 20 de paciente (adică 22,22%) au avut IMC = 24,9 și au fost încadrate ca și supraponderale, 4 paciente (adică 4,44%) au avut IMC = 40 și au fost încadrate ca și obezitate morbidă, 1 pacientă (adică 1,11%) a avut IMC <18,5 și a fost încadrată ca și subponderală.

Alt punct forte al studiului efectuat pe lotul de 90 de paciente cu cancer de sân operat, a fost realizarea examenului histopatologic al pieselor biopsiate, pentru evidențierea stadializării bolii, a rezultatului histopatologic și al gradului de diferențiere al tumorii, urmat de efectuarea examenului imunohistochimic, pe piesele fixate în blocul de parafină, pentru a putea preciza prezența sau absența receptorilor hormonalți pentru estrogen și progesteron, precum și starea HER2 din țesutul tumoral.

În ceea ce privește rezultatul histopatologic al pieselor biopsiate, stadiul bolii și gradul de diferențiere al acestora, s-au obținut următoarele rezultate:

- 43 de cazuri (adică 47,78%) au fost în stadiul I,
- 27 de cazuri (adică 30%) au fost în stadiul II,
- 12 cazuri (adică 13,33%) au fost în stadiul IIIA,
- 8 cazuri (adică 8,89%) au fost în stadiile IIIB, IIIC și stadiul IV (3 cazuri stadiul IIIB, 1 caz stadiul IIIC și 4 cazuri stadiul IV).

Cele 43 de cazuri în stadiul I au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume:

- 26 de cazuri de carcinom ductal invaziv,

- 12 cazuri de carcinom lobular invaziv,
- 3 cazuri de carcinom medular, și
- 2 cazuri de carcinom „in situ”.

Cele 27 de cazuri în stadiul II au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume:

- 10 cazuri carcinom ductal invaziv,
- 12 cazuri carcinom lobular invaziv,
- 5 cazuri carcinom medular.

Cele 12 cazuri în stadiul IIIA au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume:

- 8 cazuri carcinom ductal invaziv,
- 2 cazuri carcinom lobular invaziv,
- 2 cazuri carcinom medular.

Cele 8 cazuri în stadiile IIIB, IIIC și IV, au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume:

- 3 cazuri stadiu IIIB de carcinom ductal invaziv,
- 1 caz stadiul IIIC de carcinom ductal invaziv, și
- 4 cazuri stadiu IV de sarcom mamar (2), carcinom ductal invaziv (1) și carcinom metastatic (1).

Per ansamblu, carcinomul ductal invaziv a predominat, fiind prezent la 49 de cazuri (adică 54,44%), carcinomul lobular invaziv a fost prezent la 26 de cazuri (adică 28,89%), carcinomul medular a fost prezent la 10 cazuri (adică 11,11%), carcinom „in situ” a fost prezent la 2 cazuri (adică 2%), sarcomul mamar a fost prezent la 2 cazuri (adică 2,22%), carcinom metastatic a fost prezent la 1 caz (adică 1,11%).

În ceea ce privește gradul de diferențiere al tumorilor, acestea a fost repartizat astfel: 25 de cazuri (adică 27,78%) au avut gradul de diferențiere G1- carcinoame diferențiate, 31 de cazuri (adică 34,44%) au avut gradul de diferențiere G2 – carcinoame moderat diferențiate, 34 de cazuri (adică 37,78%) au avut gradul de diferențiere G3 – carcinoame nediferențiate.

Examenul imunohistochimic, pentru prezența sau absența receptorilor hormonalți ai tumorilor de sân, a avut următoarele rezultate: din cele 49 de cazuri de carcinoame ductale invazive 43 de cazuri au fost ER+ și 47 de cazuri au fost PR+, din cele 26 de cazuri de carcinom lobular invaziv au fost 10 cazuri ER+ și 12 cazuri PR+, iar în celelalte 15 cazuri de alte tipuri histopatologice de tumori, am avut 7 cazuri ER+

și 5 cazuri PR+.

În urma acestor rezultate s-a stabilit fenotipul tumorilor de sân din lotul studiat, care a fost reprezentat astfel: 58 de cazuri (adică 64,44%) au avut receptori pentru ambii hormoni, reprezentând fenotipul ER+/PR+, 24 de cazuri (adică 26,67%) nu au avut receptori pentru nici unul din cei doi hormoni, reprezentând fenotipul ER-/PR-, iar 8 cazuri (adică 8,89%) au avut receptori doar pentru unul din cei doi hormoni, reprezentând fenotipul heterogen, din care 6 cazuri (adică 6,67%) reprezentând fenotipul ER-/PR+ și 2 cazuri (adică 2,22%) reprezentând fenotipul ER+/PR-. Dacă raportăm fenotipul de cancer de sân la vârsta pacientelor, din cele 90 de paciente din lotul studiat, avem următoarea repartizare a cazurilor: cele 58 de cazuri de sân (adică 64,44%) cu fenotipul ER+/PR+, sunt încadrate peste vârsta de 50 de ani, cele 24 de cazuri de cancer de sân (adică 26,67%) cu fenotipul ER-/PR-, sunt încadrate sub vârsta de 50 de ani, iar cele 8 cazuri de cancer de sân (adică 8,89%) cu fenotipurile ER-/PR+ și ER+/PR-, sunt încadrate 6 cazuri peste vârsta de 50 de ani, 2 cazuri sub vârsta de 50 de ani.

La repartitia fenotipurilor de cancer de sân corelată cu dimensiunile tumorilor operate a rezultat următoarea repartitie a cazurilor: cele 58 de cazuri de cancer de sân (adică 64,44%), cu fenotipul ER+/PR+, au avut dimensiuni ale tumorilor cu diametrul peste 2 cm, dar nu mai mult de 4 cm, cele 24 de cazuri de cancer de sân (adică 26,67%), cu fenotipul ER-/PR-, au avut dimensiuni ale tumorilor cu diametrul mai mic sau egal cu 2 cm, iar cele 8 cazuri de cancer de sân (adică 8,89%) cu fenotipurile ER-/PR+ și ER+/PR-, au avut dimensiuni >de 5 cm.

Un alt lucru important analizat pe lotul de 90 de paciente studiat, a fost determinarea, în cazul cancerului de sân, a stării HER 2, a celulelor tumorale.

În funcție de tipul histologic de cancer de sân, în lotul de 90 de paciente studiat, a fost găsită următoarea corespondență a HER2 astfel: 40 de cazuri (adică 44,44%) din lotul studiat au avut HER2+, adică un scor notat cu +++, iar 50 de cazuri (adică 55,56%), din lotul studiat, au avut HER2-, adică au avut un scor notat cu ++ sau mai puțin, conform criteriilor ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists).

În ceea ce privește repartitia fenotipului de cancer la starea HER2, pentru pacientele din lotul studiat, s-a obținut următoarele rezultate: 30 de cazuri (adică 33,33%), au avut fenotipul ER+/PR+ cu HER2+, 10 cazuri (adică 11,11%) au avut fenotipul ER-/PR- cu HER2+, 28 de cazuri (adică 31,11%) au avut fenotipul ER+/PR+ dar cu HER2-, 14 cazuri (adică 15,56%) și 8 cazuri (adică 8,89%) au avut fenotipul ER-/PR+ și ER+/PR-, dar cu HER2-.

Din punct de vedere al repartitiei HER2+, în funcție de vârsta pacientelor, am avut următoarele rezultate: din cele 40 de cazuri HER2+, 24 de paciente (adică 60%), au avut vârsta cuprinsă în intervalul 35–54 de ani, iar restul de 16 paciente (adică 40%), cu HER2+, au avut vârsta cuprinsă în intervalul 55-70 de ani. Legat de dimensiunile tumorilor, la pacientele din lotul studiat, la care s-a asociat HER2 (40 de cazuri), avem următoarea repartitie a cazurilor: 10 cazuri (adică 25%), au avut dimensiunea tumorilor mai mică sau egală cu 2 cm, iar 30 de cazuri (adică 75%), au avut dimensiunea tumorilor cuprinsă între 3 și 4 cm.

În funcție de tipul histopatologic al tumorilor din lotul studiat, avem următoarea repartizare a celor 40 de cazuri HER2+, astfel: 21 de cazuri (adică 52,5%) sunt reprezentate de carcinom ductal invaziv, 12 cazuri (adică 30%) sunt reprezentate de carcinom lobular invaziv, iar restul de 7 cazuri (adică 17,5%), sunt reprezentate de alte tipuri histopatologice de cancer de sân. Pentru asocierea tipului HER2+, la cele 40 de cazuri, cu prezența sau absența receptorilor hormonali la nivelul celulelor tumorale în cancerul de sân pe lotul studiat, am obținut următoarele rezultate și anume: 30 de cazuri (adică 75%) cu HER2+ sau asociat cu fenotipul ER+/PR+, iar restul de 10 cazuri (adică 25%) cu HER2+ sau asociat cu fenotipul ER-/PR-.

Un ultim aspect atins de studiul este repartitia celor 40 de cazuri de cancer de sân HER2+, în funcție de gradul tumoral, care arată astfel: 13 cazuri (adică 32,5%), au avut gradul tumoral G3 – tumori nediferențiate, 12 cazuri (adică 30%) au avut gradul tumoral G2- tumori moderat diferențiate și 15 cazuri (adică 37,5%) au avut gradul tumoral G1 – tumori diferențiate.

4. Discuții. Concluzii.

Studiul a avut ca și scop depistarea profilului persoanelor care au cancer mamar hormonodependent, fapt ce poate să influențeze abordarea terapeutică.

În ceea ce privește parametrii de tip vârstă, instalarea menstruației, instalarea menopauzei, folosirea contraceptivelor orale, prezența sau nu a nașterilor și alăptarea, precum și obezitatea la pacientele din lotul studiat, rezultatele studiului s-au încadrat în parametrii deja cunoscuți, ai studiilor efectuate anterior.

Cea mai mare parte a cazurilor din lotul studiat, se încadrează în cel mai frecvent tip de cancer de sân, estrogen - receptor pozitiv. Astfel 60 de cazuri, (adică 66,67%) din lotul studiat, au receptor estrogen pozitiv, lucru care arată că dezvoltarea cancerului de sân în aceasta situație se face sub influența estrogenului.

De asemenea acest studiu a fost util pentru că a putut identifica și cancerele de sân HER 2 + și HER 2-, în studiul nostru predominând cancerele HER2 -, 50 de cazuri, (adică 55,56%) încadrându-se astfel în standardele actuale. Din punct de vedere al agresivității acestor forme de cancer, cele HER 2 +, au o agresivitate mai mare comparativ cu cele HER 2-, ceea ce face ca prognosticul acestor forme să fie mai rezervat, iar recidivele să fie mult mai frecvente la aceste cazuri.

Acest studiu are o importanță deosebită în ceea ce privește conduita terapeutică ce trebuie urmată la aceste paciente imediat post operator, pentru a prevenii recidivele și pentru un prognostic mai eficient de supraviețuire la 10 ani. Cu toate că pacientele nu au fost evaluate după adresabilitatea la oncolog considerăm că pacientele fac parte din categoria celor care ar fi putut beneficia de terapie hormonală postoperatorie, postchimioterapie, mai ales în cazul celor 65 de paciente (adică 72,22%) din lotul studiat, încadrate în gardul de diferențiere G2, G3. De asemenea restul pacientelor din lotul studiat, ar fi putut beneficia de terapie hormonală ca unică metodă de terapie postoperatorie, după cum urmează:

- a. Terapia hormonală postoperatorie cu tamoxifen, pe o perioadă de 5 ani. Tamoxifenul este un preparat care are rol de a bloca receptorii estrogenici de la suprafața celulei canceroase, favorizând astfel împiedicarea creșterii celulelor canceroase și

moartea acestora. Acest tratament este util mai ales la femeile care au cancer de sân și sunt în perioada de premenopauză.

- b. Se mai pot folosi și inhibitori de aromataza, care au un rol important mai ales dacă pacientele cu cancer de sân sunt în perioada de postmenopauză și sunt încadrate de la supraponderale până la obeze, întrucât în aceste cazuri, ovarele fiind inactive, o cantitate de estrogeni se produce din țesutul adipos. Rolul inhibitorilor de aromatază este de a bloca producția de estrogeni din grăsime. Dintre aceștia amintim anastrozolul, exemestanul și letrozolul.
- c. O altă terapie ce poate fi urmată de pacientele cu cancer de sân, dar care sunt active din punct de vedere sexual, și la care ovarele funcționează, adică la cele care au încă menstruație, este utilizarea de inhibitori sau blocați hormonal, care opresc funcționarea ovarelor și au același efect ca și extirparea acestora.

Tot din punct de vedere al tratamentului postoperator, studiul a avut în vedere și posibilitatea tratării cancerului de sân HER2+ cu medicamente care se leagă de receptorii HER 2 ai celulelor canceroase. ducând la încetinirea creșterii acestor celule canceroase. În ultimul timp se folosește cu succes un medicament din clasa transuzumab și anume HERCEPTINUL.

De asemenea la lotul studiat, în funcție de caracteristicile fiecărui tip de tumoră, tratamentul poate fi asociat, adică chimioterapie și hormonoterapie, sau doar hormonoterapie. În ceea ce privește hormonoterapia, chiar dacă este asociată sau nu cu chimioterapia, poate fi formată din asocierea tuturor tipurilor de hormonoterapie enunțate mai sus, sau poate fi folosit doar un singur tip de terapie hormonală.

Bibliografie

- [1] Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., et al. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2211-2219.
- [2] Ciftlik A.T., Lehr H.-A., Gijss M.A.M., Microfluidic processor allows rapid HER2 immuno-histochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+)read-outs, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 33 (2013) 5363–5368,

- [3] Dupouy D.G., Ciftlik A.T., Fiche M., Heintze D., Bisig B., Leval L.D., Gijis M.A.M., Continuous quantification of HER2 expression by microfluidic precision immunofluorescence estimates HER2 gene amplification in breast cancer, *Sci Rep* 6 (2016) American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. Available at <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/BreastCancerFactsFigures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012>.
- [4] El-Ibiary SY, Hardman JL. Contraception. In Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo JJ. *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*. Tenth Edition.: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams&Wilkins; 2013. P. 296-243.
- [5] Foged N.T., Brüggmann A., Jørgensen J.T., TheHER2 CISH pharmDx™Kit in the assessment of breast cancer patients for anti-HER2 treatment, *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 13(2013) 233–242
- [6] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:137–22.
- [7] Huber D., Autebert J., Kaigala G.V., Micro fluorescence in situ hybridization (µFISH) for spatially multiplexed analysis of a cell monolayer, *Biomed. Microdevices* 18 (2016) 40WebMD – <https://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive#1>
- [8] Kao K.-J., Tai C.-H., Chang W.-H., Yeh T.-S., Chen T.-C., Lee G.-B., A fluorescence in situ hybridization (FISH) microfluidic platform for detection of HER2 amplification in cancer cells, *Biosens. Bioelectron.* 69 (2015) 272–279 Breastcancer.org – https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/hormone_status
- [9] Peccatori F.A., Azim H.A. jr., Orrechia R., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): VI 160 – VI 170
- [10] Pollack A., A.M.A. Recognizes Obesity as a Disease. *New York Times*. Arhivat din original la 18 iunie 2013
- [11] Stopeck T. A., Thompson P. A, Chalasani P., Harris J. E, *Breast Cancer*, Oct 20, 2015, Medscape, <http://emedicine.medscape.com>
- [12] Templeton AJ, Gonzalez LD, Vera-Badillo, FE. Interaction between hormonal receptor status, age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: a systematic review and meta-regression. *PloS One*. 2016; 11(5): e0154712

Contribuția autorilor: conceptualizare: **G.A.R.A.**; designul cercetării: **G.A.R.A, H.M.**; validarea metodologiei **A.M., C.C., C.M**; culegerea datelor **G.A.R.A**, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: **G.A.R.A**; scriere-pregătirea textului inițial **M.A., T. I.**; revizuire și editare: **G.A.R.A**

Conflict de interese -