

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu"

Cu titlu de manuscris

CZU: 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

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2020

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de Oncologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" în comun cu secțiilor de mamologie, oncologie medicală, oncologie radiologică, imunogenetică și morfologia tumorilor ale IMSP Institutului Oncologic

Conducător științific:

Ghidirim Nicolae dr. hab. șt. med., profesor universitar

Consultant științific:

Sofroni Larisa dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Referenți oficiali:

Târcoveanu Eugen dr. șt. med., profesor universitar (România)

Zabunov Alexandru dr. șt. med.

Componenta consiliului științific specializat:

Hotineanu Adrian, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Rotaru Tudor, secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

Jovmir Vasile, membru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Gudima Alexandru, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Bogdanscaia Nina, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 10 iunie 2020, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.20-08 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, MD-2004, Chișinău).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 12 martie 2020.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Rotaru Tudor,

dr. șt. med., conferențiar universitar

Conducător științific,

Ghidirim Nicolae,

dr. hab. șt. med., profesor universitar

Consultant științific,

Sofroni Larisa,

dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Autor,

Bacalîm Lilia

(© Bacalîm Lilia, 2020)

CUPRINS

Reperete conceptuale ale cercetării.....	3
Actualitatea și importanța problemei abordate.....	3
Metodologia cercetării științifice.....	4
Conținutul tezei.....	7
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.....	7
2. Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare.....	9
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.....	9
2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor.....	10
2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute.....	11
3. Avantajele ovariectomiei în tratamentul complex al cancerului glandei mamare.....	11
3.1. Determinarea indicațiilor de supresie ovariană conform statusului hormonal al pacientelor cu cancer al glandei mamare.....	11
3.2. Rolul ovariectomiei cu scop de prevenire a procesului de metastazare loco-regională și/sau la distanță.....	12
3.3. Evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament.....	17
4. Rezultatele imediate și la distanță după tratamentul complex al pacientelor cu cancer mamar în perioada reproductivă.....	19
4.1. Progresarea cancerului glandei mamare.....	19
4.2. Rezultatele terapiei cancerului glandei mamare în perioada reproductivă.....	23
4.3. Supraviețuirea reală și prognozată a pacientelor cu cancer al glandei mamare după tratament complex.....	24
Concluzii generale și recomandări practice.....	27
Bibliografie.....	29
Lista publicațiilor la tema tezei.....	31
Adnotare în (română, rusă și engleză).....	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, cancerul glandei mamare (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) [1]. În Republica Moldova, conform 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 în anul 2018 a constituit 522,5 la 100 mii populație, iar incidența - 61,0‰₀₀₀₀ sau 1125 paciente, dintre care în perioada reproductivă au fost înregistrate 241 de paciente, ceea ce constituie 21,8% [2,3]. Comparativ cu femeile în perioada postmenopauzală, cancerul 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; sunt hormonal-negative (ER/PR negativ), reprezintă o supraexprimare a HER-2/neu și o prezență mai frecventă a invaziei limfovaskulare [4-7]. 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 cancerului mamar, drept urmare a introducerii în practica clinică a metodelor imunohistochimice de diagnostic al tumorilor, folosind anticorpi monoclonali.

De asemenea, este necesar de menționat multitudinea opiniilor ce țin de modalitățile tratamentului complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, precum și de rezultatele diverse ale eficienței tratamentului în dependență de subtipul luminal al tumorii.

Până în prezent, în pofida succeselor terapiei chirurgicale, chimioterapice și radioterapice, existența diverselor date statistice contradictorii referitor la eficiența tratamentului hormonal, dictează necesitatea studierii rolului ovariectomiei (chirurgicale sau chimice) în tratamentul complex al CGM la pacientele în perioada reproductivă.

Așadar, multitudinea aspectelor controversate ce țin de rolul ovariectomiei în tratamentul complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă cu subtipul LUM A și LUM B, prezintă necesitatea unei abordări specifice, multilaterale, elaborarea unei tactici corecte de tratament complex, cu scopul de diminuare a riscului de apariție a recidivelor și metastazelor.

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

Obiectivele lucrării:

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 pacientelor cu CGM conform subtipului luminal;
6. Elaborarea unui algoritm de conduită a pacientelor 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 pacientelor suplimentat de analiza fișelor de observație) și comparația au stat la baza studiului clinic efectuat. Pentru selectarea pacientelor incluse în studiu au fost utilizate criteriile de includere și excludere. Loturile de paciente 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.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute:

1. Au fost determinate particularitățile 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.

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 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.

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.

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 și subtipul luminal.

Rezultatele teoretice și practice ale studiului au stat la baza elaborării unor recomandări practice pentru specialiștii oncologi în 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 precoc și avansate.

Argumentarea rezultatelor științifice. Au fost argumentate științific indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele către ovariectomie (chirurgicală și chimică) cu scop de prevenire a procesului de metastazare loco-regională și/sau la distanță. De asemenea, au fost argumentate și rezultatele tratamentului complex, precum și rata de supraviețuire a pacientelor cu CGM în perioada reproductivă.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

- Determinarea indicațiilor către ovariectomie conform subtipului luminal al tumorii.
- Eficacitatea tratamentului complex - indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele ovariectomiei (chirurgicale și chimice).
- Rezultatele imediate și la distanță după tratamentul complex în scopul diminuării ratei de recidivare și metastazare a cancerului, precum și majorarea ratei de supraviețuire pentru pacientele în stadii avansate.

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 științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul diverselor foruri științifice naționale și internaționale:

- Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie "V.M.Guțu" din Republica Moldova (cu participare internațională) – Poster, 2019, Chișinău, Republica Moldova.
- Confer 2018 "Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași" – Prezentare orală, 2018, Iași, România.
- Conferința Internațională în Biotehnologii și Medicină Personalizată, 2018, Chișinău, Republica Moldova.
- Confer 2016 "Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași" – Prezentare orală, 2016, Iași, România.
- Reuniunea Internațională de Chirurgie – Prezentare orală, 2016, Iași, România.
- IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии – 2016, Минск, Беларусь.
- Conferința științifică "Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene", 2016, Chișinău, Republica Moldova.
- 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", 2016, Chișinău, Republica Moldova.
- Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova – Poster, 2015, Chișinău, Republica Moldova.
- Conferința științifico-practică "Screening-ul și diagnosticul precoce al cancerului – cu pași mici spre rezultate mari", 2014, Chișinău, Republica Moldova.
- Confer 2014 "Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași" – Poster, 2014, Iași, România.
- Conferința științifico-practică pentru tinerii specialiști în oncologie "Rezultatele implementării noilor tehnologii în depistarea și tratamentul cancerului în Republica Moldova", 2014, Chișinău, Republica Moldova.

- Conferința științifico-practică ”Rezultatele implementării noilor tehnologii în depistarea și tratamentul cancerului în Republica Moldova”, 2014, Chișinău, Republica Moldova.
- Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților la Zilele Universității, 2014, Chișinău, Republica Moldova.

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 – 3, 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.

Teza este redată pe 122 pagini dactilografiate. Materialul iconografic include 36 figuri, 40 tabele. Lucrarea este fundamentată pe 160 surse bibliografice.

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

CONȚINUTUL TEZEI

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

Acest capitol 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. În mod deosebit s-au studiat publicațiile ce țin de particularitățile imunohistochimice, de aspectele clinico-morfologice și de tratament hormonal.

Cancerul glandei mamare reprezintă o boală heterogenă ce include o serie de caracteristici clinice și biologice distincte. În Republica Moldova, în anul 2018 au fost înregistrate 241 de paciente în perioada reproductivă, ceea ce constituie 21,8% [2].

Cu toate că incidența CGM în perioada reproductivă este mai scăzută comparativ cu perioada menopauzală, evoluția biologică a tumorii însă, tinde a fi mai agresivă cu un prognostic mai nefavorabil, predominând formele ER/PR negative, HER-2/neu și Ki67 pozitive, gradele de diferențiere slab sau nediferențiate și o invazie limfovasculară mai frecventă, comparativ cu femeile mai în vârstă [4-7]. Totuși, nu se poate spune cu certitudine că vârsta tânără reprezintă un prognostic nefavorabil. 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.

Determinarea simultană a genomului în ceea ce privește multitudinea relativă a profilul transcripțional ARN, a dus la dezvoltarea unei clasificări moleculare 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) (luminal-A și luminal-B) și tipul normal-like [8]. 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.

Tratamentul hormonal are un rol semnificativ în ceea ce privește prevenirea apariției 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. Deoarece estrogenul este responsabil pentru stimularea proliferării și creșterii celulelor canceroase în majoritatea cazurilor, responsabil de eliminarea a circa 90,0% din estrogenul circulant o are ovariectomia. Aceasta poate fi efectuată fie chirurgical prin abord laparoscopic sau laparotomic, fie prin metoda medicamentoasă - prin utilizarea agoniștilor GnRH. La moment, sunt stipulate diverse opinii dualiste asupra metodelor de ovariectomie. Indiferent de metoda de tratament aplicată, aceasta 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 [9]. Pacientele care posedă ER+ și PR+ la nivelul tumorii obțin un beneficiu clinic evident în urma HT de circa 40-70%, pacientele cu un singur fel de receptori pozitivi beneficiază doar în 30% de un răspuns clinic pozitiv, cele ER/PR- în mai puțin de 10% răspund la tratament [10].

Conform liniilor directoare ale *National Comprehensive Cancer Network (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 special în cazul metastazelor la distanță cu semne de intoxicație tumorală sau când sunt dovezi clare ale rezistenței la tratamentul hormonal [11-14]. Astfel, considerăm că vârsta, starea somatică a organismului, subtipul luminal, stadiul și comorbiditățile prezente, trebuie luate în considerație la selectarea tipului de tratament administrat.

2. CARACTERISTICA GENERALĂ A 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 asigura reprezentativitatea lotului de studiu, conform formulei de calcul, în studiu pacientele au fost divizate în două loturi în dependență de tipul și scopul ovariectomiei:

L₁ (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} – 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) 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} – paciente la care ovariectomia chimică a fost efectuată cu scop profilactic (n=51),

L_{0B} – ovariectomia chimică fiind efectuată cu scop paliativ (n=19).

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.

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 Institutul Oncologic în perioada anilor 2014 – 2018. Pacientele au fost incluse în studiu numai după semnarea acordului informat.

Limitele de vârstă au variat între 26 și 47 de ani, cu o vârstă medie a pacientelor incluse în L_1 de $42,4 \pm 3,2$ ani (95% ÎI; 39,46 – 44,71) iar în L_0 – $37,5 \pm 4,3$ ani (95% ÎI; 34,71 – 39,42), vârstă medie a constituit – $34,52 \pm 2,7$ ani. Pacientele investigate au fost repartizate conform vârstei (Tabelul 2.1).

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

Lotul pacientelor	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	$\chi^2=7,8061$ p=0,00521	$\chi^2=0,109$ p=0,7407	$\chi^2=4,843$ p=0,0278

Pacientele cu vârsta cuprinsă între 26-30 de ani au fost preponderent cu stadiul I și IIA (n=13; 59,0%) comparativ cu pacientele cu intervalul de vârstă între 41-47 de ani unde au fost întâlnite mai mult cu stadiul IIB și IIIA (n=28; 53,7%) (p=0,231).

În rezultatul analizei stadializării tumorii, majoritatea pacientelor au fost cu stadiul I - IIA și IIB – 103 din 140 paciente, ceea ce reprezintă 73,5%, atât în L_1 cât și în L_0 . Ponderea pacientelor din L_1 nu a fost statistic semnificativ mai mare decât a pacientelor din L_0 : n=42 vs. n=38, respectiv (p=0,403) (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2 Repartizarea pacientelor incluse în studiu conform stadiului maladiei (%)

Stadiul bolii Lotul de studiu	Stadiul I (n=23)	Stadiul IIA (n=39)	Stadiul IIB (n=41)	Stadiul IIIA (n=20)	Stadiul IIIB (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

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.

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

Investigațiile standarde ale pacientelor din studiu au fost efectuate în laboratorul clinic de analize medicale, secția anatomie patologică, laboratorul medicină nucleară și radiologie ale

IMSP Institutul Oncologic. Au fost folosite metode de investigații pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului de CGM și aprecierea extinderii procesului tumoral (clinică, instrumentală, citologică, histologică, etc.); investigații de laborator pentru determinarea valorilor nivelului de estradiol în sângele periferic în urma tratamentului cu citostatice; aprecierea profilului imunohistochimic cu determinarea subtipurilor moleculare. Investigația profilului imunohistochimic a fost efectuată în laboratorul morfopatologic al IMSP IO.

Tratamentul complex neoadjuvant și cel adjuvant a fost efectuat conform protocoalelor clinice internaționale ESMO (2015/2017), precum și în PCN-102 "Cancerul glandei mamare" (2019) [15-17].

2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute

În scopul procesării statistice a datelor obținute 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. 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

La etapa întâi de cercetare, pacientele au fost repartizate în dependență de subtipul molecular, astfel, cu subtipul luminal A au fost incluse 74 de paciente, ceea ce constituie 52,8%, dintre care în L_1 - 42 paciente (56,7%) iar în L_0 - 32 (43,2%) ($\chi^2=2,533$, $p=0,1155$). Din totalul de 66 paciente (47,1%) cu subtipul LUM B, în L_1 au fost incluse 28 (42,4%) iar în L_0 - 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.

În dependență de subtipul luminal și tipul morfologic, subtipul LUM A a fost determinat predominant în formele de carcinom ductal invaziv 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 3.1).

Tabelul 3.1 Repartizarea pacienților 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%)	

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

Conform datelor literaturii de specialitate, din totalul pacienților 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 [18]. Astfel, selectarea metodei optime 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 dependență de gradul de diferențiere, ovariectomia chimică a fost efectuată predominant la paciențele cu grad moderat de diferențiere (G_2) – 58,5% vs. 32,8% - pentru paciențele supuse ovariectomiei chirurgicale ($\chi^2=9,25$, $p=0,0024$) cu o pondere statistică semnificativă. În cazul pacienților 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 3.2).

Tabelul 3.2 Repartizarea pacienților 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 , gl=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 G₄ 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, sunt tumorile cu toate gradele de diferențiere, cu o ușoară predominare a formele moderat diferențiate (G₂ și G₃) indiferent de subtipul luminal.

Conform datelor din sursele raportate anterior, pentru pacientele în perioada reproductivă cu stadii incipiente (I și II) fără afectarea ganglionilor limfatici și RH+, tratamentul hormonal adjuvant reprezintă una dintre modalitățile terapeutice standard [19-21]. În lotul de studiu, în majoritatea cazurilor au fost paciente cu stadii precoce (I, IIA și IIB) ($n=103$; 73,5%) (preponderent cu stadiul IIA (39;27,8%) și IIB (41;29,2%)), iar cu stadii avansate (IIIA, IIIB) au constituit numai 26,4% ($n=37$) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3 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 IIA	39	27,8%	23	58,9%	16	41,0%
Stadiul IIB	41	29,2%	17	41,4%	24	58,5%
Stadiul IIIA	20	14,2%	9	45,0%	11	55,0%
Stadiul IIIB	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 molecular, forma morfologică, stadializare, recomandările și protocoalele clinice naționale și internaționale, ș.a.

Astfel, au beneficiat de tratament chimioterapic (CHT) neoadjuvant 92 de paciente, iar 113 – de tratament CHT adjuvant în volum deplin.

Trebuie de menționat faptul că preoperator 48 de paciente nu au fost supuse tratamentului cu citostatice din următoarele considerente: neconfirmarea preoperatorie a diagnosticului ($n=21$), gradul înalt de diferențiere (G₁/G₂) fără semne de invazie ganglionară, stadiile precoce, precum și refuzul pacientei. De asemenea, tratamentul CHT adjuvant a fost inițiat la 127 de paciente, ceea ce constituie 90,7%, însă, în 14 cazuri acesta nu a fost finisat, fiind întrerupt după 1-2 ședințe 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.

Efectul clinic pozitiv al tratamentului CHT preoperator s-a manifestat prin reducerea în dinamică a formațiunii până la 50,0% sau mai mult, sau prin stagnare în evoluție a formațiunii tumorale (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4 Efectul clinic în rezultatul tratamentului CHT neoadjuvant și adjuvant (%)

Tratament CHT Lot de studio	Neoadjuvant (n=92;65,7%)		Adjuvant (n=113;80,7%)	
	Pozitiv	negativ	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 dependență de subtipul luminal, neoadjuvant, 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).

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 tratamentul cu citostatice (Figura 3.1). Toate aceste date corelează cu datele literaturii de specialitate [22,23].

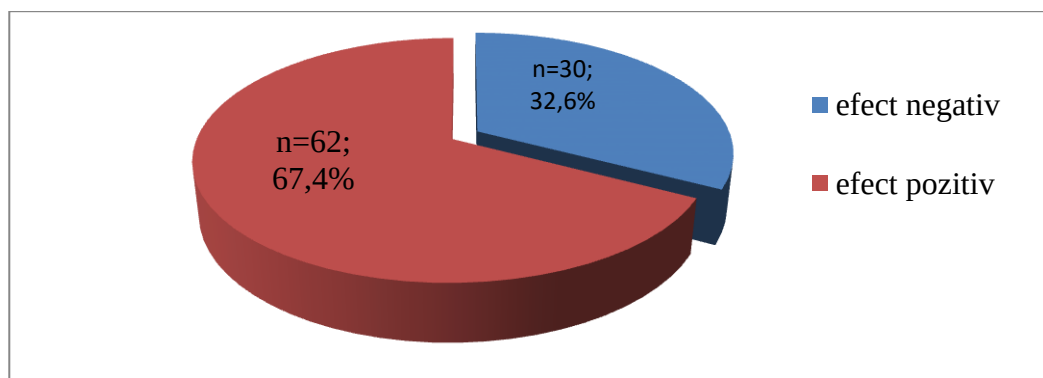


Figura 3.1 Rata diminuării nivelului de estradiol în sângele periferic după tratamentul CHT neoadjuvant (%)

În ceea ce privește tratamentul radioterapic (RT), preoperator acesta a fost efectuat la 32 de paciente din 140 (22,8%), iar postoperator la 80 (57,1%).

Durata tratamentului, schema și doza, de asemenea au fost determinate individual în dependență de dimensiunile tumorii, afectarea ggl loco-regionali, forma histologică, gradul de diferențiere, radicalitatea intervenției chirurgicale, 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. Postoperator, toate pacientele au suportat satisfăcător tratamentul cu o ușoară epidermită postradiantă locală, fără semne de progresare sistemică (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5 Efectul clinic în rezultatul tratamentului RT neoadjuvant și adjuvant (%)

Tratament RT Lot de studiu	Neoadjuvant (n=32;22,8%)		Adjuvant (n=80;57,1%)	
	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

Trebuie de menționat, că 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 rezecție 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 s-a hotărât individual pentru fiecare pacientă în parte.

La următoarea etapă, după finisarea tratamentului CHT/RT postoperator, a fost inițiat tratamentul hormonal. Pacientele din L₁ au fost supuse ablației ovariene profilactice sau paliative prin două căi de acces: laparoscopică sau laparotomică, astfel, reducând la maximum producerea de estrogen de către ovare; și în L₀ – 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. Din cele 70 de paciente din L₁, 46 de paciente au fost supuse ovariectomiei laparoscopice (L_{1A}), ceea ce reprezintă 65,7%, iar pe cale laparotomică (L_{1B}) – 24 din 70 de paciente, ceea ce reprezintă 34,2% (p=0,0458). Totodată, din numărul total de paciente, 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 L₁ și cu scop profilactic (L_{0A}) la 51 paciente (72,8%) și cu scop paliativ (L_{0B}) la 19 (27,1%) (p=0,0001) din L₀.

În L_{1C} (n=45;64,2%), indicația ovariectomiei profilactice a fost absența inhibiției ovariene 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%) a fost generalizarea procesului cu metastaze 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%) ($p=0,0516$). Tumorile LUM B au avut o evoluție clinico-paraclinică mai agresivă comparativ cu tumorile LUM A, ceea ce corespunde datelor diferitor studii internaționale [20,24] (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6 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	$\chi^2=11,211$ $p=0,008$		$\chi^2=13,535$ $p=0,0002$		$\chi^2=0$ $p=1,000$	

În cazul ovariectomiei chimice, 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 3.7).

Tabelul 3.7 Scopul ovariectomiei 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	$\chi^2=29,157$ $p=0,0001$		$\chi^2=23,191$ $p=0,0001$		$\chi^2=2,324$ $p=0,1274$	

De asemenea, pacientele din lotul de studiu au administrat ulterior Tamoxifen (TMX) 20 mg/zi. Tratamentul CGM în premenopauză numai cu TMX (20 mg/zi timp de 5 ani) sau în asociere cu ovariectomia chirurgicală fac parte din schemele de tratament al CGM, iar tratamentul combinat dintre supresia ovariană chimică cu Tamoxifen, sunt considerate standard pentru HT pacientelor în perioada de premenopauză [25].

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 (USG, radiografie, CT, scintigrafic și morfologic) a datelor de avansare sistemică a cancerului cu metastaze 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%.

3.3 Evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament

În acest capitol a fost efectuată evaluarea comparativă a avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament. Un studiu din SUA (2011) efectuat de Hagemann A. și colab., a analizat efectul economic dintre ovariectomia chimică și cea chirurgicală. Astfel, după o perioadă de 2 ani de administrare 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*". În Republica Moldova, datele referitor la impactul economic dintre ovariectomia chirurgicală și supresia ovariană medicamentoasă sunt similare celor din literatura de specialitate [26], raportul fiind de circa 1:16 în favoarea tratamentului chirurgical (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8 **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 3,75mg /28 zile x 24 luni (2 ani)	3 267x24 luni = 78 408
Anestezia generală 30 min. cu intubare	350		
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) = 782		
Alte cheltuieli (pentru medicamente, materiale sanitare, hrană)	1 300		
Total	4 907	80 694	

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, către dezavantajele acestei metode se referă perioada de administrare îndelungată (minim 2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului. În tabelul 3.9 am demonstrat avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia chirurgicală și cea chimică.

Tabelul 3.9 Avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia chirurgicală și cea chimică în studiul prezentat

Ovariectomia chirurgicală	Ovariectomia chimică
AVANTAJE	
- Blocare ireversibilă a funcției ovarelor pentru pacientele ce nu-și mai doresc copii (prin diminuarea nivelului de estradiol în sângele periferic) (în 70 de cazuri) - Mult mai economă (4 907 vs. 80 694 lei) - Posibilitatea de examinare și depistare a eventualelor metastaze intraabdominale (în 11 cazuri)	- 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 pacientelor somatic în stare gravă
DEZAVANTAJE	
- 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	- Perioada de timp de administrare îndelungată (circa 2 ani) - Costul exagerat (80 694 vs. 4 907 lei) - Stres psihologic îndelungat (în 70 de cazuri)

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 s-au manifestă prin bufeuride căldură, diminuarea libidoului, amenoree, osteoporoză. Foarte rar au fost grețuri, vome, hipotonie, insomnie, edem palpebral, accentuarea durerilor osoase. Aceleași efecte au survenit și în urma castrației chirurgicale, acestea însă nefiind reversibile și fără riscul de majorare ulterioară a nivelului de estrogen.

A fost oportun să analizăm și cheltuielile financiare 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 3.10).

Tabelul 3.10 Cheltuielile financiare estimative ale ovariectomiei chirurgicale în dependență de calea de acces

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 pentru ovariectomia laparoscopică și cea laparotomică sunt redată în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11 Avantajele și dezavantajele pentru ovariectomia laparoscopică și cea laparotomică

Ovariectomia laparoscopică	Ovariectomia laparotomică
AVANTAJE	
- Traumatism minor - Capacitatea de examinare a tuturor organelor intraperitoneale cu depistarea eventualelor metastaze - Perioada de spitalizare mai scurtă (3-4 zile vs. 5-6 zile) - Reducerea timpului operativ (30 min. vs. 1 h) - Perioada de convalescență mai diminuată (8-10 vs. 15-16 zile)	- Capacitatea de efectuare a intervențiilor chirurgicale lărgite în cazul depistării unui proces avansat - Capacitatea de înlăturare a formațiunilor organelor adiacente (ex. miom uterin, chist ovarian – 11 cazuri)
DEZAVANTAJE	
- riscul apariției complicațiilor și reacțiilor adverse legate de anestezie și intervenție chirurgicală	

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.

4. REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ DUPĂ TRATAMENTUL COMPLEX AL PACIENTELOR CU CANCER MAMAR ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ

4.1 Progresarea cancerului glandei mamare

În acest capitolul, este reflectată analiza evoluției și rezultatelor înregistrate ale tratamentului complex al pacientelor cu cancer al glandei mamare în perioada reproductivă, precum și rata de supraviețuire în funcție de stadiu, subtipul luminal, gradul de malignizare și tipul tratamentului complex aplicat.

Analiza indicatorilor de eficacitate a tratamentului și a supraviețuirii 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 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 din L₁ și la 26 (37,1%) dintre 70 din 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).

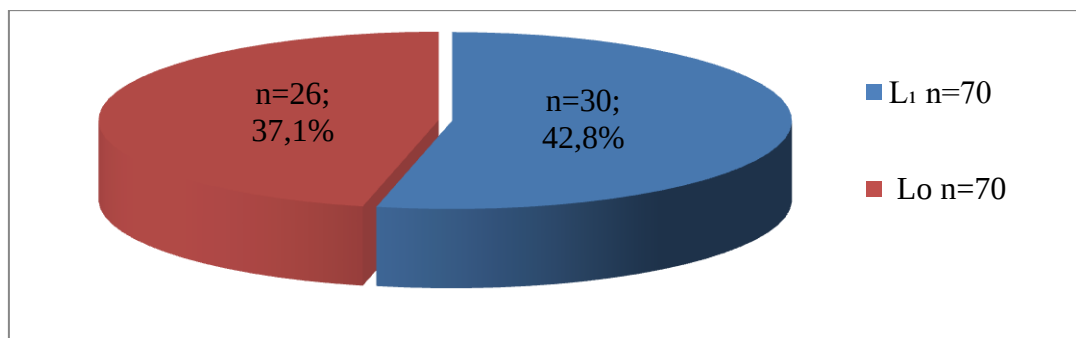


Figura 4.1 Rata generală de apariție a metastazelor în lotul de studiu (%)

Localizarea cea mai frecventă a metastazelor 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 pacienți din L₁, care ulterior au fost din nou supuse intervenției chirurgicale. Frecvența și localizarea recidivelor și metastazelor CGM sunt demonstrate în fig. 4.2.

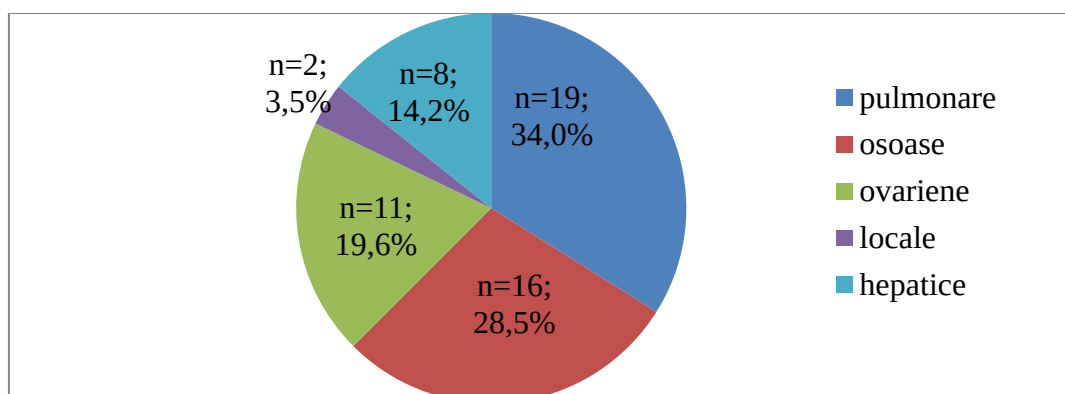


Figura 4.2 Frecvența și localizarea metastazelor în lotul de studiu (%)

Riscul de progresare al CGM după tratamentul complex depinde de stadiul maladiei, gradul de invazie a ganglionilor limfatici regionali, forma histologică, gradul de diferențiere, 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. Din totalul de 56 de pacienți 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 pacienți, ceea ce reprezintă $3,5\%$ ($n=2$), atunci în stadiile II A - III B, acesta a constituit $16,0\%-30,3\%$ ($n=9-17$) ($p=0,0054$) (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1 Rata apariției metastazelor conform stadiului bolii (%)

Stadiul bolii	Lot de studiu n=56		L ₁ n=30		L ₀ n=126		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	19,3%	$\chi^2= 2,800$, p=0,0943

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 suspexție de afectare a ggl la 42 de paciente, ceea ce constituie 60,0% iar în L₀ – 50 de paciente (71,4%) (p=0,0591). Postoperator, afectarea limfo-ganglionară a fost confirmată la 26 de paciente din L₁, ceea ce constituie 37,1% și la 40 de paciente (57,1%) din L₀.

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%) cu subtipul LUM B au fost depistate postoperator metastaze în nodulii limfatici (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2 Rata confirmării postoperatorii a afectării ganglionilor limfatici regionali în dependență de subtipul luminal (%)

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	

Analizând frecvența progresării CGM din ambele loturi de studiu în funcție de rezultatul analizei morfologice a tumorii și riscul de apariție a procesului neoplazic secundar, cel mai frecvent, în 29 din 56 (51,7%) boală metastatică a fost constatată în forma invaziv ductală a cancerului, îndeosebi de tip schir în L₁ comparativ cu L₀ – 53,3% vs. 50,0% (p=0,8070) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3 Rata apariției metastazelor în dependență de forma histologică (%)

Forma histologică	Lot de studiu n=56		L ₁ n=30		L ₀ n=26		χ^2 , gl=1, p
	c.a.	%	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

Acceași 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 (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4 Rata apariției metastazelor în dependență de gradul de diferențiere al tumorii (%)

Grad de diferențiere	Lot de studiu n=56		L ₁ n=30		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 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 4.5).

Tabelul 4.5 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%	$\chi^2= 0,510$, p=0,4752
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, se poate concluziona că riscul de progresare al CGM după tratamentul complex depinde de stadiul maladiei – ceea ce demonstrează că tumorile în stadiul III mai frecvent progresează (n=32;57,1%); de nivelul de invazie a ganglionilor regionali – s-a demonstrat că maladia cu implicarea tuturor grupelor de noduli regionali progresează mai frecvent (n=33;59,0%); de forma histologică a tumorii – s-a determinat că progresează mai frecvent formele de schir 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%); precum și în dependență de

subtipul luminal – subtipul LUM B progresa mult mai rapid comparativ cu LUM A - n=33 din 66;50,0% vs. n=23 din 74;31,0%) (p=0,0486).

4.2. Rezultatele terapiei cancerului glandei mamare în perioada reproductivă

Analizând datele literaturii de specialitate, 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 practic aceeași tactică de tratament pentru tumorile LUM A și LUM B, totuși, orientările definitive încă nu au fost pe deplin elucidate [15,28,29]. Astfel, schema tratamentului complex a fost stabilită pentru fiecare caz individual luându-se în considerație beneficiile potențiale, efectele secundare posibile, precum și preferințele pacientei.

În 56 cazuri, ceea ce constituie 40%, la paciențele 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), dintre care la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente a L₁ și la 26 (37,1%) dintre 70 a L₀ (p=0,5160). Comparativ cu paciențele supuse tratamentului complex din start, în cazul pacientelor fără tratament hormonal, 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 4.3). Deci, se poate de argumentat faptul că în cazul pacientelor supuse din start tratamentului complex, scade atât riscul de apariție a metastazelor, cât și sporește prelungirea perioadei de timp până la apariția semnelor de progresare a maladii.

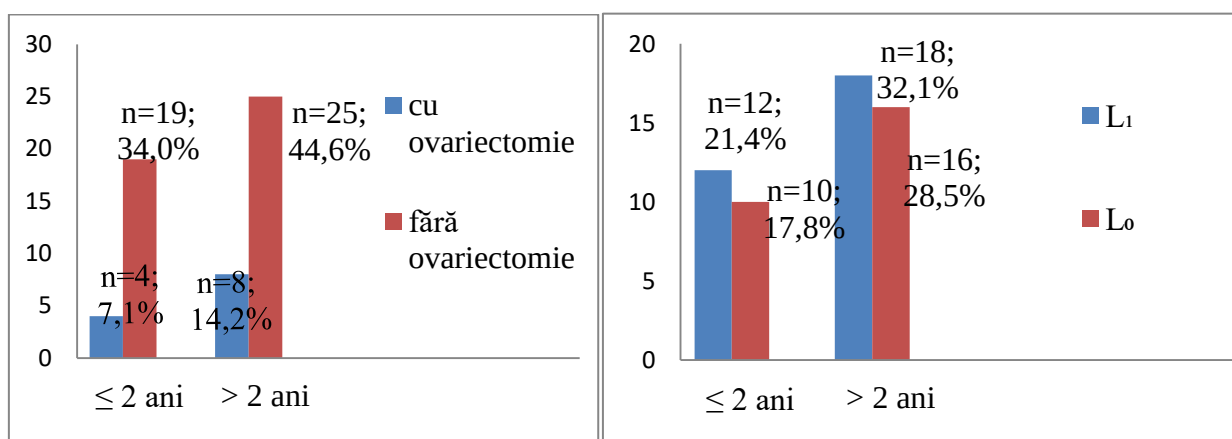


Figura 4.3 Perioada de timp de apariție a recidivelor și metastazelor (%)

Reieșind din figura 4.3, 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). În rest la 84 de paciente (60,0%), pe perioada de cercetare în urma examinării sistematice clinico-paraclinice, semne de metastazare sau recidivare nu au fost înregistrate.

Ulterior pacientele cu semne de avansare au fost supuse ovariectomiei paliative chirurgicală (L_{1D}) în 25 de cazuri (44,6%), iar cea chimică (L_{0B}) – 19 paciente (34,0%) ($p=0,0512$). La pacientele din L_0 , 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 paciente cu metastaze osoase, 8 au fost supuse tratamentului RT simptomatic al regiunilor cu sindrom algic pronunțat. În cazul pacientelor cu metastaze hepatice ($n=8$), a fost efectuat numai tratamentul CHT paliativ și cel simptomatic.

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

După cum a fost menționat anterior, 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).

Către finalizarea cercetării, 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. $n=44; 62,8\%$ ($p=0,0604$) (Figura 4.4).

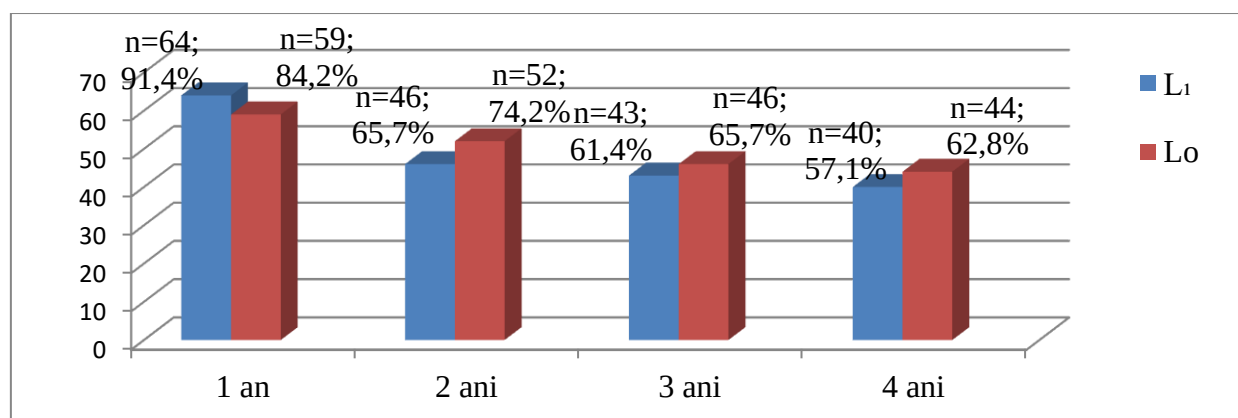


Figura 4.4 Rata supraviețuirii generale la un an și 4-ani în loturile de studiu (%)

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.

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 4.6)

Tabelul 4.6 Rata de supraviețuire în dependență de stadiul 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 prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier, după 48 de luni de supraveghere, în grupul pacienților din L₁, supraviețuirea prognozată constituie circa 60,0% vs. 62,0% în grupul pacienților din L₀ ($p=0,605295$) (Figura 4.5).

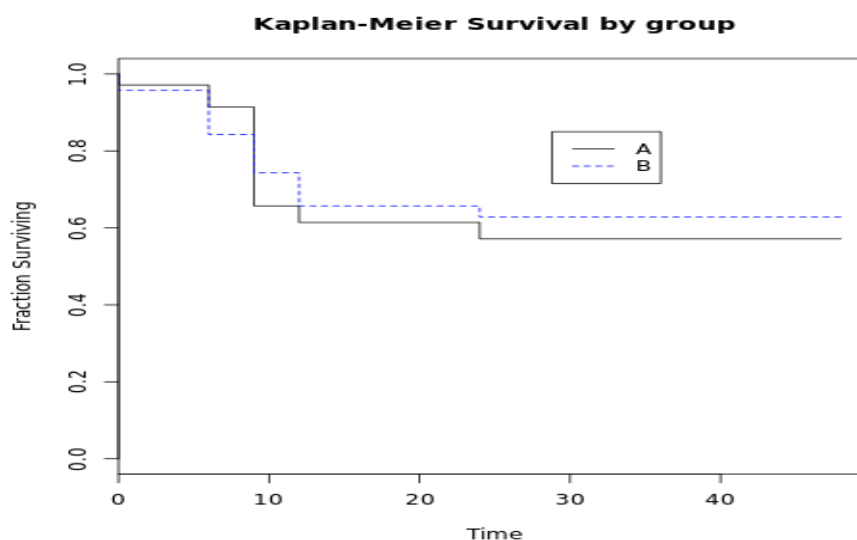
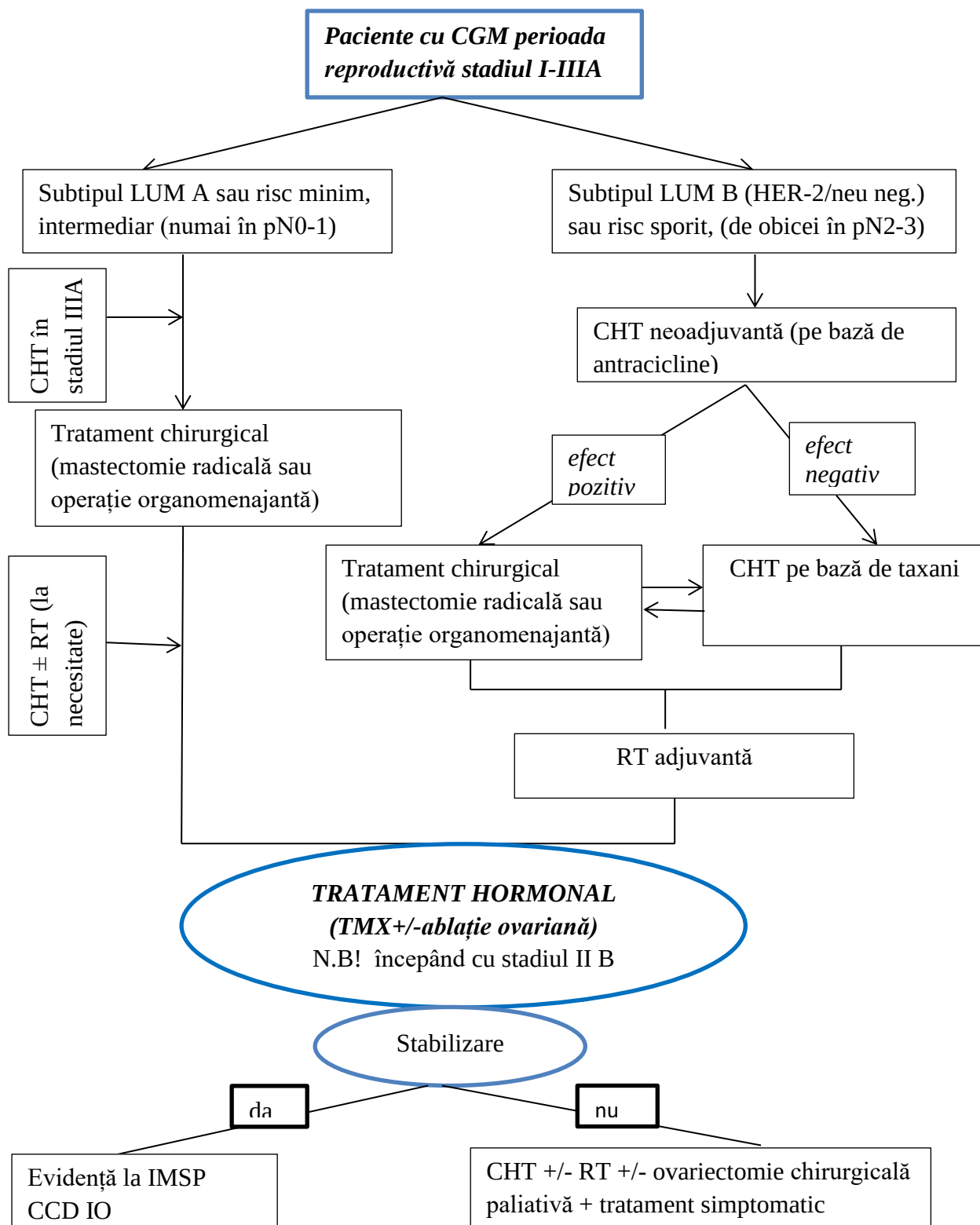


Figura 4.5 Prognozarea supraviețuirii după metoda Kaplan-Meier în funcție de lotul de studiu (A – L₁, B – L₀)

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 paciențe ce nu au fost supuse respectivului tratament din start (L_{1D} și L_{0B}). 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. În baza datelor prezentate, am stabilit tactica de conduită al pacienților cu CGM în perioada reproductivă stadiul I - III A, subtipul LUM A și LUM B (HER-2/neu-) cu elaborarea algoritmului propus

ALGORITMUL DE CONDUITĂ AL PACIENTELOR CU CGM ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ



CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Ovariectomia profilactică este indicată preponderent paciențelor 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%) ($p=0,0174$). De asemenea, în rezultatul analizei comparative a subtipurilor luminale, în ambele loturi de studiu, subtipul LUM B prezintă o rată mai înaltă de metastazare și recidivare vs. subtipul LUM A - 59,0% vs. 41,0%, respectiv $p=0,0579$, ceea ce prezintă o importanță statistică semnificativă.
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. Din cele 70 de paciente din L_1 ce au fost supuse ovariectomiei, pe cale laparoscopică (L_{1A}) s-a efectuat ablația ovariană la 46 de paciente, ceea ce reprezintă 65,7%, iar pe cale laparotomică (L_{1B}) - la 24 din 70 de paciente, ceea ce reprezintă 34,2% ($p=0,0458$). 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, înregistrându-se la 30 (42,8%) dintre 70 de paciente a L_1 și la 26 (37,1%) dintre 70 a L_0 ($p=0,5160$), fără o pondere statistic semnificativă. Totodată, avantajul primordial al ovariectomiei chimice este capacitatea de restabilire a funcției reproductive după o perioadă medie de $10,2 \pm 3,6$ luni, iar dezavantajul este perioada îndelungată de timp de administrare (2 ani) precum și prețul exagerat al medicamentului.
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 pacientelor 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 cancer metastatic al glandei mamare 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.

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Accessed September 12, 2019. ISSN: 1525-1438.
2. Cancer Registru Național, *IMSP Institutul Oncologic*, accesat 21 noiembrie 2018.
3. Protocolul Clinic Național PCN-102 "Cancerul glandei mamare" din 07.08.2019.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012, nr. 490, pp. 61–70. ISSN: 0028-0836.
9. 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.
10. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures. 2013–2014.
11. 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.
12. 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.
13. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Breast Cancer.* Version 3.2014. ISSN: 1540-1413.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. BULAT, I. *Tratamentul medical al tumorilor maligne: Recomandări practice.* Chișinău. Tipografia Sirius; 2018. ISBN 978-9975-57-254-5.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. HIGGINS, M.J., BASELGA, J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest*. 2011, vol. 121(10), pp. 3797–3803. ISSN: 0021-9738.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
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. 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.
29. 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.

LISTA LUCRĂRILOR LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- 1.1.1. ODOBESCU, O., COROBCEAN, N., BACALÎM, L. Features of the morphological characteristics of the phylloid breast tumor. In: *British Medical Bulletin*. "Oxford University Press", 2017, issue 1(2), (December), volume 124, pp. 897-904. ISSN 0007-1420 (IF: 3.045).
- 1.1.2. BACALÎM, L., GHIDIRIM, N., SOFRONI, L. Clinical-curativ benefits and economic impact of oophorectomy in breast cancer. In: *British Medical Bulletin*. "Oxford University Press", 2016, issue 1(2), (December), volume 120, pp. 260-268. ISSN 0007-1420 (IF: 2.921).

1.2. în reviste din străinătate recunoscute

- 1.2.1. BACALÎM, L., SOFRONI, L., COROBCEAN, N. Corelation between molecular and clinicohistological characteristics of breast cancer in young women. In: *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. Brno, Česká republika, 2017, nr. 3, vol. 1, pp. 36-40. ISSN 2570-5911 (Print); ISSN 2570-5903 (On-Line) DOI: 10.29256/v.01.03.2018,escbm 01-14.

1.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B

- 1.3.1. BACALÎM, LILIA. Rolul subtipurilor lumenale A și B în evoluția cancerului glandei mamare: studiu prospectiv, de cohortă. În: *MJHS*, Chișinău, 2018, vol.17, nr. 4, pp. 28-34. ISSN 2345-1467.
- 1.3.2. SOFRONI, L. ș.a. Conduita perioperatorie la pacientele cu cancer al glandei mamare și Diabet Zaharat tip II. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 3(48), pp. 178-182. ISSN 1857-0011.
- 1.3.3. GHIDIRIM, N., SOFRONI, L., BACALÎM, L. Evaluările prealabile către ovariectomie ale bolnavelor de cancer al glandei mamare faza reproductivă în perioada preoperatorie. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 3(48), pp. 150-153. ISSN 1857-0011.
- 1.3.4. ODOBESCU, O. ș.a. Particularități clinice în diagnosticul tumorilor filioide ale sânelui. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 3(48), pp. 321-323. ISSN 1857-0011.
- 1.3.5. BACALÎM, LILIA. Rolul ovariectomiei celioscopice în tratamentul hormonal al cancerului mamar. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2014, vol. 57, nr. 4, pp. 91-95. ISSN 1857-0666.

- categoria C

- 1.3.6. BACALÎM, L., SOFRONI, L., COROBCEAN, N., MELEGA, O. Tactica hormonoterapiei adjuvante în cancerul glandei mamare la bolnavele aflate în perioada reproductivă sau perimenopauză. Simpozionul "Vigilența oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce și tratamentul tumorilor". Ediție aniversară – 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie a IP USMF "Nicolae Testemițanu". În: *INFO-MED*. Chișinău, 2016, nr. 2(28), pp. 140-143. ISSN:1810-3936.

2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 2.1.1. BACALÎM, LILIA. Supraviețuirea reală și prognozată a pacienților cu cancer al glandei mamare LUM A și LUM B în urma tratamentului complex. În: *Conferința Institutului Regional de oncologie*. Iași, România, 2018, p. 66.
- 2.1.2. ТКАЧУК, Д.Б. и др. Характеристика иммунологического статуса пациентов с раком молочной железы при сопутствующем сахарном диабете 2-го типа. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. В: «*Евразийский онкологический журнал*». Минск, 2016, том 4, № 2, с. 314-315. ПИ № ФС77-59215.
- 2.1.3. BACALÎM, L., GHIDIRIM, N., SOFRONI, L. Rezultatele ovariectomiei empirice și conform subtipului clinic în cancerul mamar. În: *Reuniunea Internațională de chirurgie*. Iași, România, 2016, pp. 52-53.
- 2.1.4. BACALÎM, L., GHIDIRIM, N., SOFRONI, L. Rezultatele imediate și la distanță după ovariectomie în cancerul mamar stadiile depășite, faza reproductivă. În: *Conferința Institutului Regional de oncologie*. Iași, România, 2016, pp. 79-80.
- 2.1.5. ODOBESCU, O. ș.a. Tumorile filoloide ale glandei mamare (caracteristicile clinico-morfologice). În: *Conferințele Institutului Regional de Oncologie*. Rezumate & lucrări in extenso. Iași, România, 2014, p. 242.
- 2.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
 - 2.2.1. BACALÎM, L., GHIDIRIM, N., SOFRONI, L. Rolul tratamentului hormonal la pacientele tinere cu cancer metastatic al glandei mamare. 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). În: *Arta Medica*. Chișinău, 2019, nr. 3(72), pp. 104-105. ISSN:1810-1852. Cat. C.
 - 2.2.2. ODOBESCU, O. ș.a. Particularitățile clinice în diagnosticul tumorilor filoloide ale sânelui. Simpozionul "Vigilența oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce și tratamentul tumorilor". Ediție aniversară – 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie a IP USMF "Nicolae Testemițanu". În: *INFO-MED*. Chișinău, 2016, nr. 2(28), p. 80-81. ISSN:1810-3936. Cat. C.
 - 2.2.3. ODOBESCU, O. ș.a. Tumorile filoloide ale glandei mamare (caracteristicile clinico-morfologice). Simpozionul "Vigilența oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce și tratamentul tumorilor". Ediție aniversară – 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie a IP USMF "Nicolae Testemițanu". În: *INFO-MED*. Chișinău, 2016, nr. 2(28), p. 279. ISSN:1810-3936. Cat. C.
- 2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale
 - 2.3.1. BACALÎM, L., GHIDIRIM, N., SOFRONI, L. *Importanța ovariectomiei în tratamentul complex adjuvant al pacientelor de cancer mamar (evaluare prealabilă)*. Conferința științifică "Nicolae Anestiade – nume etern al chirurgiei basarabene". În: *Arta Medica*. Chișinău, 2016, nr. 3(60), pp. 26-27. ISSN:1810-1852. Cat. C.
 - 2.3.2. GHIDIRIM, N., SOFRONI, L., BACALÎM, L. Investigațiile clinico-morfologice și imunohistochimice ale bolnavelor de cancer mamar faza reproductivă în perioada preoperatorie. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi”. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2015, nr. 3(56), pp.157-158. ISSN:1810-1852. Cat. C.

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 a tratamentului complex al pacientelor în perioada reproductivă.

Obiectivele studiului:

- determinarea indicațiilor către ovariectomie conform statusului hormonal al tumorii maligne la pacientele 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 pacientelor cu CGM conform subtipului luminal;
- elaborarea unui algoritm de conduită a pacientelor 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 pacientelor în stadii avansate, stabilirea avantajelor și dezavantajelor diferitor metode de tratament complex al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă, fapt ce a contribuit la consolidarea metodelor de tratament complex al acestor neoplazii și a permis creșterea supraviețuirii pacientelor cu CGM.

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

Valoarea aplicativă a lucrării: au fost elaborate recomandări practice în conduita specialiștilor oncologi pentru optimizarea tratamentului hormonal al pacientelor 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 отображены 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 овариэктомий;
- 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 составляя 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 and advantages (ovariectomy) with laparotomic one;
- comparative assessment of the surgical ovariectomy results with chemical one;
- survival assesment according to study lot and luminal subtype in BC patients;
- the elaboration of behaviour alghorythm of LUM A and LUM B BC patients.

Scientific news and originality: there were performed studies in order to prevent the 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 appearence 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 ER+ and PR+ 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, that include an investigation and treatment investigations.

The using of the scientific results: the study results there were used in ourdays practice of the Breast, Medical Oncology and Radiological Oncology and Consultative Diagnostic Center within PMSI OI.