

CERCETĂRI PROPRII ȘI REZULTATE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE STADIILE II ȘI III (A + B)

F. Bădulescu*, Adriana Bădulescu**, V. Cârlig**, Veronica Diță*, L. M. Pop*

REZUMAT

Lucrarea are ca scop evaluarea unui studiu original început din 1985 care a cuprins un lot de 70 de paciente (jumătate cu status premenopauzal, jumătate cu status postmenopauzal) cu carcinom mamar stadiile II și III (A + B), urmărite în dinamică, pentru care protocoalele terapeutice „clasice” implicau cert abordul chirurgical extins, primar în stadiul II și secundar în stadiul III. Pacientele prezintă vârsta cuprinsă între 28 și 60 de ani, majoritatea fiind supraponderale, iar 35 dintre ele au refuzat intervenția chirurgicală extinsă de-a lungul evoluției. Diagnosticul bolii a fost susținut pe elementele care caracterizează categoriile de T, N și M (UICC 1987). Malignitatea a fost stabilită prin examen histopatologic extemporaneu pentru lotul de paciente operate (stadiul II) și prin puncție aspirativă cu ac fin urmat de examen citologic sau de examenul citologic al amprentelor realizate de la nivelul leziunilor ulcerate (în cazul pacientelor cu stadiul IIIB). Rezultatele obținute au relevat: 1. evoluție nediferențiată în primii 2 ani de tratament pentru ambele loturi (atât pentru lotul neoperat, cât și pentru lotul supus intervenției chirurgicale); 2. evoluție nediferențiată după primii 2 ani de tratament la pacientele cu status postmenopauzal, pacientele neoperate fiind tratate prin asocierea chimioterapiei, radioterapiei (6-12 secvențe CMF - Ciclofosamidă, Metotrexat, 5-Fluorouracil sau FEC - 5-Fluorouracil, Farmorubicină, Ciclofosamidă; RT - 5500 razi pentru fiecare câmp de iradiere) și hormonoterapiei (Tamoxifen 20 mg/zi, în medie 5 ani); 3. evoluție diferită pentru pacientele cu status premenopauzal după primii 2 ani de tratament, pacientele nesupuse intervenției chirurgicale prezentând recidivă după 16-18 luni, impunând reluarea tratamentului chimiohormonoterapic și suplimentarea dozei de radioterapie. Concluziile studiului evidențiază: 1. formele invazive au o evoluție diferită, cu sau fără asocierea intervenției chirurgicale, evoluție care este favorabilă pacientelor cu status postmenopauzal și care se caracterizează printr-un potențial de recidivă la pacientele cu status premenopauzal; cu cât femeia este mai tânără, cu atât acest potențial este mai mare; 2. combinațiile FEC (mai ales la femeile tinere) și CMF, asociate cu hormonoterapie, aplicabile în stadii inițiale curabile, nesupuse intervenției chirurgicale ca prim gest terapeutic, se corelează cu o rată de răspuns favorabil semnificativă, însoțită de efecte secundare tolerabile și păstrarea glandei mamare în continuare, ceea ce se însoțește de un efect psihologic bun; 3. rezultatul intervenției chirurgicale conservatoare în protocoalele noastre oferă un factor de histoprognoză, element al terapiei ulterioare, prevenind în acest mod și posibila recidivă și metastazare (cel mai interesat situs fiind osul).

Cuvinte cheie: cancer, glandă mamară, tratament complex, supraviețuire

ABSTRACT

Self researches and results in complex treatment of the breast cancer - stages II and III (A+B)

The aim of paper is the assessment of an original study begun in 1985 that has enrolled 70 patients (half of them in premenopausal status and half in postmenopausal status) with breast cancer, stages II and III (A+B), followed dynamically; cases in which the „classical” therapeutical approach, primary in second stage and secondary in the third stage. The patients' age was between 28 and 60 years, the most of them overweighted and 35 patients have refused surgery in any moment. The diagnosis was made up by T, N, M elements (UICC 1987). The malignity was established by the histopathological extemporaneum in operated patients and by the fine needle aspiration biopsy with cytological exam or by cytological exam of the ulcerated lesion in stage IIIB. The results have revealed: 1. undifferentiated evolution in the first 2 years of treatment (for operated and unoperated) 2. undifferentiated evolution after 2 years, too, in postmenopausal patients, the unoperated patients were treated by the association of CT+RT (6-12 sequences - CMF or FEC; 5 500 rad for every field) and hormonotherapy with Tamoneprin 20 mg/day, mean 5 years; 3. a differentiated evolution in premenopausal patients, the unoperated showing recurrent after 16-18 months, imposing the repeated of CT and a supliment of dose of radiotherapy. The conclusions of study being: 1. the invasive forms have a differentiated evolution with or without surgery, which favorable in postmenopausal and which has a reccurential potential in premenopausal patients; the more young the female is, the bigger is this; 2. the associations FEC (especially in young female) and CMF, along with hormonotherapy in initial cure stages, that hadn't undergone surgery as primary approach is correlated with a significant favorable answer along with tolerable side effects and with mammary gland keeping associated with a good psychologic effect; 3. the result of a conservator surgery in our algorithms is a histoprognoic factor, because it is offered the necessary elements for further therapy-prevented in this way the possible recurrent and metastasizes (the most involved being the bone).

Key words: cancer, breast, complex treatment, survival

* Conf. Dr. F. Bădulescu, Adriana Bădulescu, Veronica Diță, Dr. L.M. Pop - Disciplina de Oncologie, Fac. de Medicină - Craiova

** Conf. Dr. Valentin Cârlig - Disciplina de Farmacologie, Fac. de Medicină - Craiova

Material și metodă

Lucrarea prezintă un studiu început de autori în 1985 și finalizat în 1996, perioadă în care s-a urmărit în dinamică un lot de 70 de paciente diagnosticate cu cancer mamar, stadiile IIB și III (A + B), cu vârstă cuprinsă între 28 și 60 ani, jumătate din acestea prezentând un status premenopauzal, iar cealaltă jumătate aflate în postmenopauză (precoce sau tardivă).

Repartiția pe grupe de vârstă a fost următoarea: 5 paciente cu vârsta între 21-30 ani, 17 paciente cu vârsta între 31-40 ani, 20 paciente cu vârsta între 41-50 ani, 19 paciente cu vârsta între 51-60 ani, 9 paciente cu vârsta mai mare de 60 ani (figura 1).

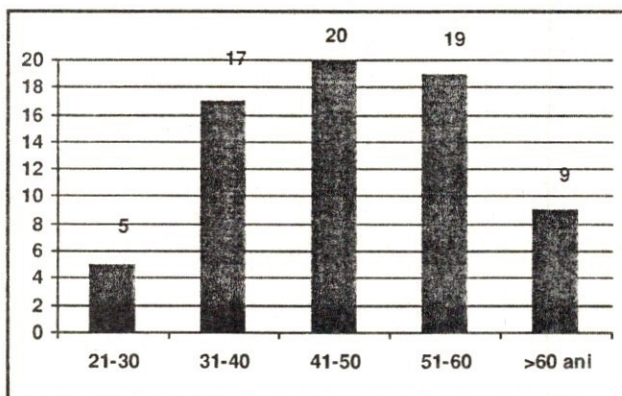


Figura 1. Repartiția pe grupe de vârstă a lotului studiat

Date fiind elementele caracteristice oferite de categoriile de T și N, în absența metastazelor la distanță, lotul de bolnave s-a structurat în funcție de stadiul inițial al bolii, într-un număr de 12 paciente aparținând stadiului IIB, 33 de paciente aparținând stadiului IIIA și 25 de paciente aparținând stadiului IIIB.

Repartiția pe stadii de boală pentru lotul studiat este redată în tabelul I.

Tabelul I. Repartiția pe stadii de boală

IIb	T2N1M0	4	12
	T3N0M0	8	
IIIA	T3N1M0	20	33
	T3N2M0	13	
IIIB	T4aN1Mx	3	25
	T4bN1-2Mx	16	
	T4aN2Mx	3	
	T4cN2Mx	2	
	T4dN1Mx	1	

Factorii de risc identificați la paciente sunt redați sintetic în tabelul II.

Tabelul II. Factorii de risc

perimenopauza	35
displazii sau tumori benigne în adolescență	16
expuneri prelungite la soare	16
număr mare de avorturi	15
lipsa sarcinilor	12
nașterea primului copil la vârste mai mari de 30 de ani	8
tratamente hormonale prelungite	7
traumatisme repetate	3
antecedente heredo-direcționale pentru cancer	2
instabilitate neurohormonală	2

Știută fiind atitudinea terapeutică obișnuită în stadiul II (practicarea intervenției chirurgicale inițiată prin efectuarea sectorectomiei la nivelul leziunii glandulare mamare pentru confirmarea malignității și finalizată prin mamectomie radicală), în stadiul IIIA (puncție aspirativă de la nivelul leziunii mamare sau a adenopatiei regionale, urmată de radioterapie și apoi de intervenția chirurgicală) și în stadiul IIIB (puncție aspirativă de la nivelul leziunii ulcerate, urmate de examen citologic pentru confirmarea malignității, chimioterapie sistemică 2-4 secvențe și practicarea intervenției chirurgicale după diminuarea sau dispariția elementelor caracteristice), încă din 1985 grupul de autori a inițiat la bolnavele care au refuzat intervenția chirurgicală extinsă, desfășurarea unor protocoale terapeutice, care, de altfel, începând din 1990 au preocupat și cercetătorii din alte centre oncologice din țară și din lume, renunțându-se la modalitatea terapeutică clasică cu marcant impact psihologic negativ asupra femeilor, dar cu rezultate comparabile. [4]

În continuare, sunt prezentate protocoalele terapeutice aplicate la cele 3 subloturi de paciente, subliniind că acestea au fost impuse, nu numai de istoria naturală a bolii în momentul stabilirii diagnosticului, ci și de caracteristica stadiului bolii, și de răspunsul terapeutic la diferitele mijloace terapeutice (chirurgie, chimioterapie sau radioterapie). (figura 2, 3, și 4) [2]

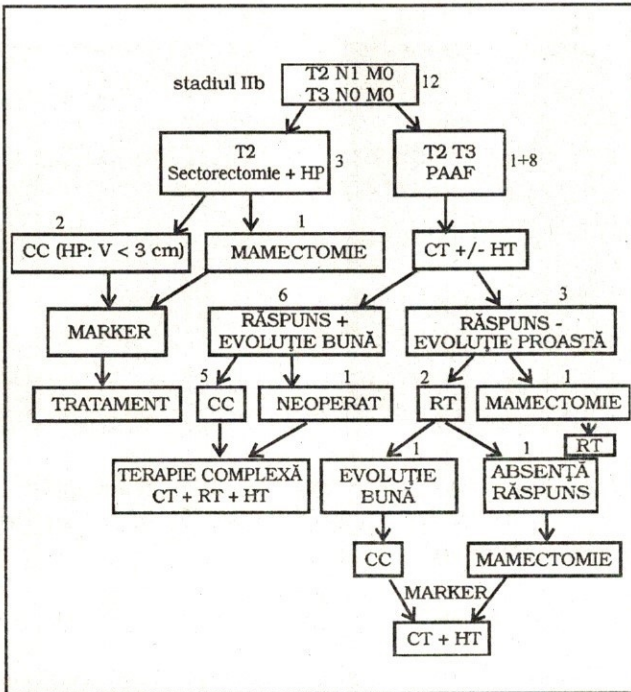


Figura 2 - Algoritmul terapeutic - I

CT = CMF or FEC (în special la femeile tinere)

HT = tamoxifen, aminoglutetimida, progestative etc.

RT = 5500 cGy/câmp în cazurile operate

7000 cGy/câmp în cazurile neoperate

CC = chirurgie conservatoare

PAAF = puncție aspirativă cu ac fin

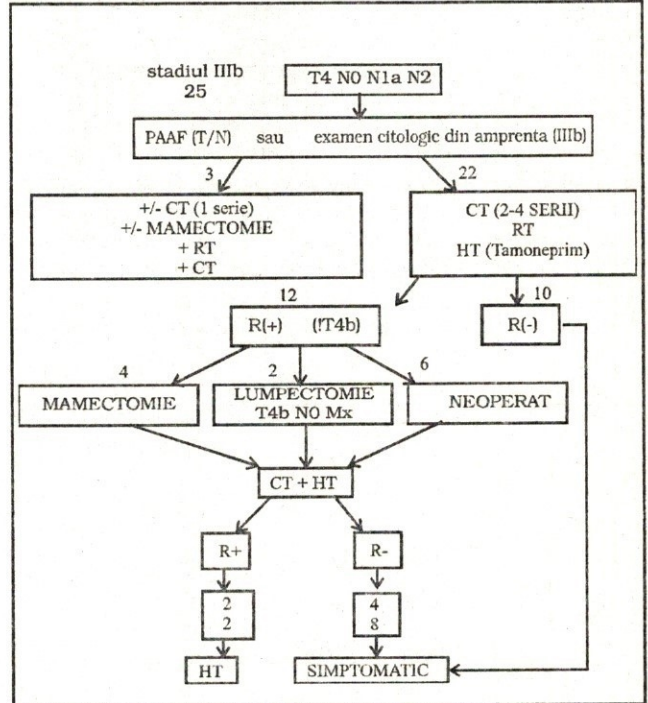


Figura 4 - Algoritmul terapeutic - III

Chimioterapia sistemică folosită în algoritmii terapeutice expuse a fost reprezentată de 6-12 secvențe cu combinația CMF (Ciclofosamidă, Metotrexat, 5-Fluorouracil) sau FEC (5-Fluorouracil, Farmorubicină, Ciclofosamidă) la interval de 28 de zile, respectiv la 21. (tabel III și IV)

În unele cazuri, tratamentul chimioterapic a fost asociat cu hormonoterapie ablativă (chirurgicală sau prin iradiere), urmată de hormonoterapie aditivă cu Tamoneprin 20 mg/zi (în medie 5 ani). [5]

Menționăm că aprecierea răspunsului terapeutic s-a realizat după criteriile UICC.

Tabel III. Asocierea CMF

Ciclofosamidă	500 mg/mp/zi i.v.	zilele 1 și 8
Metotrexat	40 mg/mp/zi i.v.	zilele 1 și 8
5-Fluorouracil	600 mg/mp/zi i.v.	zilele 1 și 8

Tabel IV. Asocierea FEC

5-Fluorouracil	600 mg/mp/zi i.v.	zilele 1 și 8
Farmorubicină	50-60 mg/mp/zi i.v.	ziua 1
Ciclofosamidă	600 mg/mp/zi i.v.	ziua 1

Rezultate

Aplicând de-a lungul anilor de studiu menționați aceste algoritme terapeutice, rezultatele obținute au fost următoarele:

- în stadiul IIB - nu a existat nici o diferență privind supraviețuirile la 2 și respectiv 5 ani folosind terapia sistemică sau intervenția chirurgicală conservatoare.

- în stadiul IIIB - supraviețuirea cea mai bună (81%) la 2 ani a fost obținută prin terapie sistemică, valoare

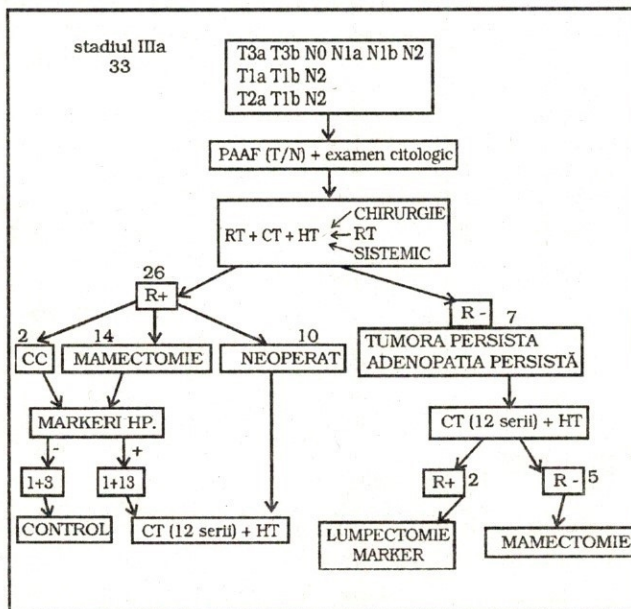


Figura 3 - Algoritmul terapeutic - II

comparabilă cu cea obținută prin mamectomie radicală (33%) sau numai prin intervenție chirurgicală reduțională (26%); pentru ca la 5 ani de la inițierea tratamentului, supraviețuirea să fie 33% după mamectomie reduțională, 26% după mamectomie radicală și 13% după terapia sistemică.

- în stadiul IIIA la 2 ani din momentul inițierii tratamentului după terapia sistemică și după intervenția chirurgicală s-a obținut o rată de supraviețuire aproximativ 70% și, respectiv 71%; pentru ca la 5 ani supraviețuirea să scadă la 50% pentru toate cele trei metode utilizate în terapia bolii.

Aceste rezultate sunt redată în diagrama din figura 5.

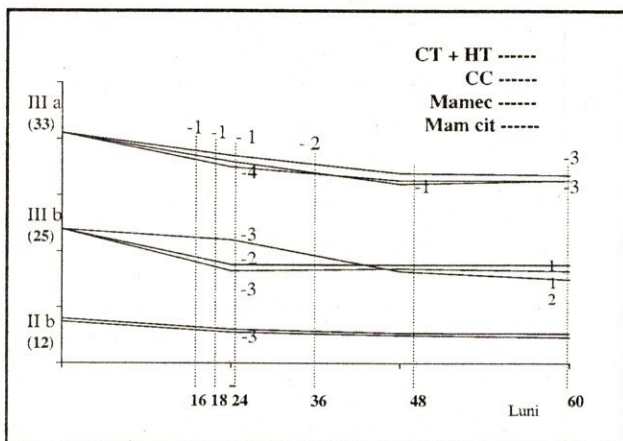


Figura 5 - Rezultatele tratamentului complex

Pentru exemplificarea rezultatelor prezentăm mamografiile executate la 2 ani interval la 2 paciente luate în studiu (figura 6 și 7).

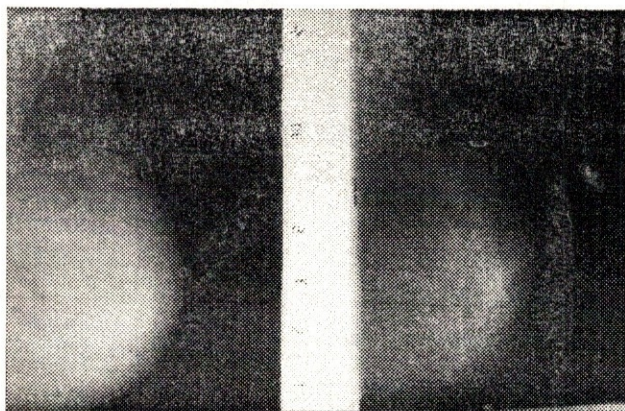


Figura 6 - Caz clinic (P.A., 47 ani). Mamografie incidentă laterală efectuată la un an interval



Figura 7 - Caz clinic (T.C., 54 ani). Mamografie incidentă laterală efectuată la un an interval

Discuții

În ceea ce privește factorii de risc, la 28 de paciente din lotul studiat a fost identificată prezența a mai mult de 3 factori de risc, în timp ce la 42 de paciente nu a fost identificat nici un factor de risc în antecedente.

Primul algoritm este propus pentru cele 12 paciente aflate în stadiul IIB, stadiu dat fie de T2N1Mo, fie de T3N0M0.

Remarcăm din figura 2 că 3 din aceste paciente (T2) au fost diagnosticate prin sectorectomie însoțită de examen HP extemporaneu, urmând apoi conduita terapeutică clasică.

Cele 9 paciente rămase (T2, T3) au fost diagnosticate prin puncție aspirativă cu ac fin însoțită de examen citologic, pacientele refuzând intervenția chirurgicală; rezultatul puncției a impus terapia sistemică antineoplazică și în funcție de rezultatul acesteia au putut fi supuse la un moment dat intervenției chirurgicale conservatoare, oferind elemente-markeri pentru terapia ulterioară.

Pentru lotul celor 33 de paciente stadializate IIIA, diagnosticul a fost stabilit prin puncție aspirativă cu ac fin și examen citologic (T sau N), iar tratamentul a fost de la început sistemic.

Remarcăm din figura 3 că în lotul de 26 de paciente ce au prezentat un răspuns pozitiv la terapia inițială, dar care au refuzat intervenția chirurgicală radicală, s-a practicat intervenția chirurgicală conservatoare din două motive:

- pentru a obține markeri utili prognosticului și conduitei terapeutice ulterioare;

- ținând cont de existența „bolii minime reziduale“.

Luând în discuție intervenția chirurgicală restrânsă - lumpectomie - efectuată la bolnavele cu răspuns negativ (R) față de terapia sistemică, aceasta a avut ca scop, pe lângă obținerea markerilor utili terapiei ulterioare, și realizarea citoreducției tumorale.

Considerând stadiul IIIB reprezentat prin lotul de 25 paciente dat de T4N1a-N2, diagnosticate în mod similar, puncție aspirativă cu ac fin și examen citologic (T/N) sau prin examen citologic al amprentei obținute de la nivelul leziunii ulcerate, conduita a fost cea expusă în figura 4. Insistăm asupra faptului că am obținut un răspuns pozitiv, în special la grupul de bolnave cu formațiune tumorală

T4b, la care pentru a orienta terapia ulterioară s-a indicat intervenția chirurgicală restrânsă-lumpectomie. [6]

În ceea ce privește chimioterapia sistemică, la femeile tinere, cele mai bune rezultate le-am obținut cu combinația FEC asociată cu hormonoterapie ablativă (chirurgicală sau prin iradiere), urmată de hormonoterapie aditivă cu Tamoneprin 20 mg/zi (în medie 5 ani), iar la femeile cu status perimenopauzal, cu combinația CMF, la care s-a asociat hormonoterapia aditivă după instalarea menopauzei. [1] Rezultatele au fost comparabile, de multe ori chiar superioare (remisiune completă), situație în care intervenția chirurgicală limitată, centrată de fosta localizare a tumorii (folosind ca reper imaginile mamografice inițiale), a avut rolul controlului postterapeutic.

În timpul acestui tratament s-au semnalat o serie de efecte adverse:

- dermatologice - alopecia - prezentă la pacientele cărora li s-a administrat Farmorubicină asociată cu Ciclofosamidă, și mai redusă la pacientele cărora li s-a administrat numai Ciclofosamidă; în ambele situații a fost tranzitorie, și putea fi prevenită prin folosirea căștilor de cauciuc gonflabile speciale;

- digestive - parțial cupate cu Metoclopramid și absente la majoritatea pacienților la care s-a administrat Ondansetronul (oral sau injectabil).

Nu s-au evidențiat, însă, efectele cardiotoxice prin administrarea Farmorubicinei în doză totală de 500 mg (controlul s-a făcut ecografic și electrocardiografic). [3]

Concluzii

1. Cancerul mamar prezintă o evoluție diferită în funcție de statusul menopauzal al bolnavei în momentul diagnosticului; remarcăm evoluția mult mai favorabilă în statusul postmenopauzal, precum și diminuarea recidivelor odată cu avansarea în vârstă.

2. Deși costul terapiei este mai mare în cazul asocierii terapiei sistemice (chimiohormonoterapie + radioterapie) cu intervenția chirurgicală conservatoare, efectul psihologic a fost superior prin menținerea glandei mamare, ceea ce s-a corelat și cu o rată a supraviețuirii comparabilă cu cea întâlnită în tratamentul obișnuit.

3. În ceea ce privește chimiohormonoterapia asociată cu radioterapia, la cazurile inițial operabile s-a obținut un răspuns pozitiv, corelat cu diminuarea importanței a dimensiunii tumorii până la dispariția acesteia, mai ales la pacientele cu status postmenopauzal.

4. Combinația FEC, indicată, în special, la femeile tinere în plină activitate hormonală, oferă răspunsuri asemănătoare cu combinația CMF (care este mult mai ieftină) administrată, însă, la femeile cu status perimenopauzal și, mai ales, postmenopauzal.

5. În contextul cunoștințelor **actuale** privind carcinogeneza glandei mamare se poate explica extinderea intervenției chirurgicale **conservatoare** la pacientele cu cancer mamar, stadiu mai avansat (II și III), dar numai după evaluarea răspunsului la terapia sistemică, pentru obținerea elementelor prognostice.

6. În etapa actuală, chirurgia sânelui, cu toate că își restrânge agresivitatea, amploarea, își mărește importanța:

a) oferind material histologic pentru markeri;

b) reducând masa tumorală, diminuează efectele imunosupresive ale bolii și crește, astfel, rata de răspuns favorabil la terapia sistemică.

c) crescând eficacitatea terapiei adjuvante nechirurgicale, tinde să elimine boala minimă reziduală microscopică și să reducă, în consecință, riscul recidivei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bădulescu F., Diță Veronica, Dănciulescu Mihaela: Some aspects of breast conserving therapy, Fourth International Congress on anti-cancer chemotherapy, Paris, 1993, february 2-5, p. 59.

2. Bădulescu F., Drăgușin Adriana, Pârvolescu Luiza, Dănciulescu Mihaela, Pop L. M.: Term results in stage II and III (A+B), breast carcinoma after using different therapeutical regimens. *The British journal of surgery, Roma, 1996, 15-18 octombrie, vol. 83, supplement 2.*

3. Bădulescu F., Voicu V., Cherciu N.: Efectele adverse, incidentele și complicațiile chimioterapiei. *Tratament. Bazele chimioterapiei antineoplazice, sub redacția Bădulescu F., Cârliș V., Voicu V., Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997, 205-236.*

4. Fisher B.: Malignancies of the Breast. *Practical Oncology, Cameron R. B., first edition, Prentice-Hill International, Philadelphia, 1994, p. 417-435.*

5. Harris J. R., Morrow Monica, Bonadonna G.: *Cancer of the Breast. Cancer, Principles & Practice of Oncology, DeVita V.T., ed. Lipincott-Raven, Philadelphia, 1993, 1997.*

6. Love M. Susan, Shaw W. W.: *Local Treatment of Breast Cancer with Surgery. Cancer Treatment, Haskell C. M., 4th edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1995, p. 341-347.*