



Universitatea
Transilvania
din Braşov

UNIVERSITATEA TRANSILVANIA BRASOV

FACULTATEA DE MEDICINA

SCOALA DOCTORALA

DOMENIUL: SMC

**EVOLUTIA CHIRURGIEI CANCERULUI DE SAN SI INFLUENTA
STUDIILOR GENETICE SI HORMONALE ASUPRA ACESTUIA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. AUREL MIRONESCU

Student- doctorand:

GHEORGHIU ALFRED REDALF ALEN

2019

Prezenta teză de doctorat a avut ca și scop un studiu retrospectiv asupra tehnicilor chirurgicale moderne aplicabile la pacinetele cu cancer de sân. Am avut de studiat un lot de paciente de 255 de cazuri de cancer de sân internate și operate în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Secția Chirurgie 2, între anii 2009 – 2014, în diferite stadii evolutive, repartizate astfel:

- 74 de cazuri tumori de sân în stadiu I (29%)
- 110 cazuri de tumori de sân în stadiu II (43%)
- 24 cazuri tumori de sân în stadiu IIIA (9%)
- 47 de cazuri tumori de sân în stadiu IIIB, IIIC și IV (19%) [1], [2], [4]

Dintre cele 255 de cazuri tumori de sân operate, doar 197 de cazuri au fost selecționate și operate prin chirurgie conservatoare.

Prin acest studiu, am încercat să demonstrez căci, chirurgia conservatoare a sânelui, care până în prezent se utiliza la pacientele cu cancer de sân în stadiile I și II cu tumoră de până la 4 cm dimensiune, se poate aplica și pacientelor cu cancer de sân în stadiul IIIA de boală , cu dimensiunea tumorii de până la 7 cm dimensiune. Rezultatele studiului meu au arătat noile criterii de operabilitate prin chirurgie conservatoare, la care pe lângă criteriile deja existente am modificat dimensiunea tumorii pe care am extins-o de la 4 cm până la 7 cm. De asemenea studiul meu a arătat ca asocierea chirurgiei conservatoare a sânelui, în stadiile IIIA, cu radiochimio și chiar hormono terapie postoperatorie, a avut rezultate bune la 4 ani post operator, fără recidive, la pacientele din lotul studiat. Chiar dacă perioada de urmărire postoperatorie a fost mică, rezultatele încurajatoare obținute, vin să susțină introducerea chirurgiei conservatoare și în cazul bolnavelor aflate în stadiul IIIA al bolii. [5],[6]

În ceea ce privește chirurgia conservatoare a sânelui în stadiile I și II al bolii, și asociat cu radioterapie cu sau fără chimioterapie, acest lucru este demn de urmat, în defavoarea chirurgiei mutilante a sânelui, având rezultate oncologice și estetice satisfăcătoare pentru pacienta. [1], [2], [4], [7]

De asemenea tratamentul chirurgical conservator al sânelui a avut un impact mult mai bun asupra psihicului pacientelor, datorită faptului că, aspectul fizic al acestora nu a fost mutilat, dându-le astfel încredere în aspectul lor fizic, și făcându-le să se adapteze ușor la viața sexuală și permițând astfel, o reintegrare socio profesională mult mai rapidă, fiind încrezătoare în propriile lor forțe. ,[3], [8],[9]

Un alt punct forte în studiul meu, l-a reprezentat și scăderea costurilor medicale la pacientele la care s-a practicat chirurgie conservatoare a sânelui, astfel că ele au fost scutite de o nouă reinternare pentru analize și reconstrucție a sânelui , astfel că și perioada de spitalizare a lor s-a micșorat. ,[3], [8],[9]

Pentru studiul genetic am avut la dispoziție un lot de 50 de paciente, dintre cele 255 de paciente care au avut tumori maligne de sân în diferite stadii și care au fost operate în

Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Secția Chirurgie 2, în aceeași perioadă 2009 – 2014.

În ceea ce privește studiul genetic efectuat pe lotul de paciente studiate, este util de știut că testarea genetică ar trebui să facă parte integrantă din tratamentul cancerului de sân, mai ales la femeile sănătoase din cadrul familiilor cu încărcare genetică de cancer de sân. Rezultatele studiului au arătat principalele mutații genetice ce au apărut la pacientele examinate, prin cele două paneluri, BRCA1/2 și panelul multigenic, cele două tipuri de teste completându-se unul pe celălalt și realizând astfel un profil genetic al cancerului de sân, specific zonei noastre. Tot prin cele două tipuri de teste genetice, am putut identifica și unele mutații genetice care nu sunt caracteristice cancerului de sân, ajutând astfel la o reorientare a tratamentului acestor paciente, pentru prevenirea recidivelor și pentru un prognostic al supraviețuirii la 5 și 10 ani bun. [10], [11], [12], [13], [14]

De menționat că toate cazurile supuse studiului genetic au fost descoperite în stadiile I, II, IIIA al bolii și au beneficiat toate de tratament chirurgical conservator, excepție făcând cele 8 cazuri testate cu panelul multigenic, la care datorită mutațiilor apărute și datorită gradului de diferențiere al tumorilor, s-a practicat mastectomie radicală. [10], [11], [12], [13], [14]

Studiul genetic a mai arătat și prezența de mutații pe alte gene, pe lângă mutațiile pe genele BRCA1 și BRCA2, prin studierea cazurilor cu panelul multigenic, astfel că am avut o asociere la aceste paciente, a cancerului de sân cu alte tipuri de cancer, și asociind astfel mai multe sindroame cum ar fi, sindromul cancerului ereditar de sân și de ovar, sindromul LiFraumeni, Sindromul Peutz-Jeghers. În această situație trebuie rezolvate atât cancerul de sân cât și celelalte tipuri de cancer. [10], [11], [12], [13], [14]

Tot studiul genetic a arătat și o asociere a celei mai frecvente mutații din cancerul de sân c.3067.C>T cu tipul bazal de cancer mamar (ER-,PR-,HER2-), asociere întâlnită în 28 de cazuri, din cele 40 de cazuri supuse studiului, care reprezintă peste jumătate din cazurile studiate, ceea ce ar putea reprezenta un nou etalon în acest tip de mutație, pentru cancerul de sân, atât pentru România cât și pentru Brașov. [15], [16], [17], [18],[19], [20]

Pentru studiul hormonal am avut la dispoziție un lot de paciente de 90 de paciente din cele 255 de paciente cu tumori maligne de sân în diferite stadii, internate și operate în perioada 2009 – 2014 în Secția Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov.

Referitor la studiul hormonal efectuat de mine în cazul tezei de doctorat, am analizat în primul rând apariția cancerului de sân în funcție de unii factori etiologici, precum vârstă, instalarea menstruației, instalarea menopauzei, consumul de contraceptive, numărul de sarcini, alăptarea, iar rezultatele studiului s-au încadrat în parametrii deja cunoscuți pentru cancerul de sân. [21], [22], [23],

Legat de studiul hormonal în cancerul de sân, efectuat de mine am adus în discuție un lucru deja știut, adică faptul că în lotul studiat, a predominat tipul de cancer estrogen receptor pozitiv cu starea HER2 -, adică dezvoltarea lui este estrogen dependentă, astfel ca se încadrează în standardele actuale ale cancerului de sân. Acest lucru este destul de important în special pentru terapia hormonală de urmat postoperator la aceste paciente, întrucât este știut faptul că formele HER2 – sunt mai puțin agresive decât formele HER2+, iar în aceste cazuri și terapia de urmat trebuie să fie mai agresivă pentru prevenirea recidivelor și scăderea mortalității. [24],[30]

Tot în cadrul studiului hormonal am identificat și principalii factori de risc cu influență hormonală în cancerul de sân, încercând astfel să aduc un ajutor medicului oncolog și pacientelor, pentru terapia hormonală ce poate fi administrată acestor paciente pe viitor. [25],[30]

Atât studiile genetice cât și cele hormonale , ar trebui să facă parte obligatoriu din bateria testelor de screening al cancerului de sân, lucru pe care am încercat să îl implementăm pe viitor, în pachetul de teste obligatorii care trebuie făcut pacientelor cu cancer de sân, dar și membrilor sănătoși ale familiilor cu antecedente de cancer de sân, în scopul prevenirii apariției cancerului de sân la aceste persoane. [25], [26], [27], [28], [29], [30]

BIBLIOGRAFIE

- [1] E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, and F. Cardoso Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up – Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.
- [2] Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). AJCC Cancer Staging Handbook, 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
- [3] Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35(Suppl 1): 1–22.
- [4] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. Breast Cancer Res Treat 2012; 131: 117–126
- [5] Cady B – Lymf node metastases: indicators but not governors of survival. Arch Surg, 1984, 119p. 1067-1072
- [6] Veronesi U si colab. – Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Center Institute Trials. World J Surg, 1994, 18:70
- [7] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 1507–1515
- [8] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1303–1310.
- [9] Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2015; 96: 1131–1139.
- [10] Roxana Chiru, Mihaela Bujor Moraru, Cancerul de san o perspectiva genetica, Practica Medicala, Vol II, Nr 4(28), an 2012
- [11] Ali R, Dawson S.J. , Breast Cancer Resources 2011; 13:1-15

- [12] American Cancer Society- Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga:American Cancer Society, 2012
- [13] Lindor N.M., McMaster M.L., Lindor C.J., et al. – Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes- second edition. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. (38): 1-93, 2008
- [14] Amir E., Freedman O.C., Seruga B., et al. – Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. J. Natl. Cancer Inst. 102 (10): 680 -91, 2010.
- [15] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017; 317(23):2402-2416
- [16] Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2015; 13(1):16.
- [17] Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. Cancer 2009; 115(10):2222-2233.
- [18] U.S. Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Clinical Summary of USPSTF Recommendation. AHRQ Publication No. 12-05164-EF-3. December 2013.
- [19] Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. New England Journal of Medicine 2014; 371(6):497–506
- [20] National Center for Biotechnology Information . ClinVar Database [cited June 15, 2017]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
- [21] Peccatori F.A. ,Azim H.A. Jr., Orrechia R., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi 160-vi170
- [22] Stopeck T. Alison, Patricia A Thompson , Pavani Chalasani, Jules E Harris, Breast Cancer, Oct 20, 2015, Medscape, <http://emedicine.medscape.com>
- [23] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. Available at <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/BreastCancerFactsFigures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012>.
- [24] WebMD – <https://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive#1>
- [25] Breastcancer.org – https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/hormone_status
- [26] Templeton, AJ, Gonzalez, LD, Vera-Badillo, FE. Interaction between hormonal receptor status, age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: a systematic review and meta-regression. PloS One. 2016;11(5):e0154789

[27] Pollack, Andrew „A.M.A. Recognizes Obesity as a Disease”. New York Times. Arhivat din original la 18 iunie 2013.

[28] Weinstock, Matthew „The Facts About Obesity”. H&HN. American Hospital Association. Accesat în 24 iunie 2013.

[29] Berrington de Gonzalez A. „Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults”. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (23): 2211–9.

[30] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 2010;134:907–22.