

# INFLUENCE OF PATIENT AGE AND ORAL CONTRACEPTIVES ON DIFFERENT VARIABLES IN BREAST CANCER

## *Influența vârstei pacientelor și a contraceptivelor orale asupra diferitelor variabile în cancerul de sân*

Asist. Univ. Dr. Alfred Redalf Alen Gheorghiu

*Catedra de Chirurgie, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov, România  
Spitalul Clinic Județean de Urgență, Brașov, România*

### ABSTRACT

**Introduction.** Breast cancer continues to be a major challenge, both in terms of risk factors and how they influence its evolution, as well as in terms of its treatment.

**Objectives.** This study will show how age and oral contraceptives, used at different stages of patients' lives, influence or not, the evolution of breast cancer.

**Materials and method.** The study was performed on a group of 90 breast cancer patients, hospitalized and operated in the Surgery Clinic 2 of the Brașov County Emergency Clinical Hospital.

**Results and discussions.** The results of this study show how age and oral contraceptives influence the various variables of breast cancer, thus contributing to the understanding of the development of different forms of breast cancer and the application of therapeutic methods as effective as possible.

**Conclusions.** Age and oral contraceptives significantly influence the development of breast cancer, depending on their use, at different stages of patients' lives.

**Keywords:** age, oral contraceptives, breast cancer

### REZUMAT

**Introducere.** Cancerul mamar reprezintă în continuare o mare provocare, atât în ceea ce privește factorii de risc și modul în care aceștia influențează evoluția lui, cât și în ceea ce privește tratamentul acestuia.

**Obiective.** Acest studiu va arăta cum vârsta și contraceptivele orale, utilizate în diferite etape ale vieții pacientelor, influențează sau nu modul de evoluție a cancerului de sân.

**Materiale și metodă.** Studiul a fost efectuat pe un lot de 90 de paciente cu cancer de sân internate și operate în Clinica Chirurgie 2 a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov.

**Rezultate și discuții.** Rezultatele acestui studiu arată cum vârsta și contraceptivele orale influențează diferitele variabile ale cancerului de sân, contribuind astfel la înțelegerea dezvoltării diferitelor forme de cancer de sân și la aplicarea unor metode terapeutice cât mai eficiente.

**Concluzii.** Vârsta și contraceptivele orale influențează în mod semnificativ dezvoltarea cancerului de sân în funcție de utilizarea lor în diferitele etape ale vieții pacientelor.

**Cuvinte cheie:** vârstă, contraceptive orale, cancer de sân

### INTRODUCERE

Cancerul de sân, în contextul actual, reprezintă forma cea mai frecventă de cancer la femei, cu o mortalitate crescută. Estimările recente ale IARC spun despre cancerul de sân că este cel mai frecvent tip diagnosticat de cancer la femei, reprezentând 24,2% dintre toate cazurile noi de neoplasm în rândul femeilor. Rata de incidență depășește cu mult

rata altor tipuri de cancer, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. După cum am spus, este și principala cauză de deces la femei, reprezentând 15% din totalul deceselor cauzate de cancer la acestea. În România, în 2018, cancerul de sân ocupa prima poziție, cu 9.629 cazuri noi, adică 25,1%, față de cancerul de colon (4.576 cazuri noi, adică 11,9%) și cancerul de col uterin (3.308 cazuri noi, adică 8,6%) (1). În UE, sunt diagnosticate anu-

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alfred Redalf Alen Gheorghiu

E-mail: gheorghiu.alain75@yahoo.com

al peste 400.000 de cazuri noi (2). Legat de numărul de decese prin cancer de sân înregistrat în rândul femeilor în România, acesta a fost în 2017 de 3.484, în creștere față de 2016, când s-au înregistrat 3.457 decese (3).

În România, 80% dintre cancerule de sân sunt diagnosticate în fază avansată, situație în care se poate asigura doar prelungirea supraviețuirii pacientelor, fără a se putea face vindecarea lor. Doar în maximum 20% dintre cazurile de cancer de sân (cancer de sân precoce), tratamentul poate obține vindecarea (3).

S-a observat că riscul de dezvoltare a cancerului de sân crește cu vârsta, astfel că, între 30 și 40 de ani, 1 din 250 femei va dezvolta cancer de sân, iar între 40 și 50 de ani, 1 din 70 femei va dezvolta cancer de sân (4).

După cum am arătat deja, cancerul de sân se caracterizează printr-o morbiditate și o mortalitate crescute, acest lucru fiind influențat și de prezența unor factori de risc hormonal (5-7).

O importanță deosebită în dezvoltarea cancerului de sân trebuie acordată și factorilor hormonal de risc, care pot influența în diferite moduri evoluția acestuia (8). Factorii hormonal de risc în cancerul de sân pot influența și conduita terapeutică de urmat (9,10).

Factorii hormonal ce influențează apariția și evoluția cancerului de sân sunt: vârsta, ciclul menstrual și menopauza, alăptarea, obezitatea, contraceptivele orale (11-13).

Acest studiu și-a propus să arate cum o parte dintre acești factori influențează diferitele variabile din cancerul de sân (14,15), urmărind să evidențieze în ce fel vârsta, menarha, menopauza și contraceptivele orale influențează apariția diferitelor forme de cancer de sân.

Variabilele cu care interacționează acești factori sunt reprezentate de: fenotipul tumorii, dimensiunea tumorii, fenotipul tumorii și starea HER2 a acestuia, tipul histopatologic și grading-ul (gradul de diferențiere) tumoral (5,16,17).

## MATERIALE ȘI METODĂ

Acest studiu s-a bazat pe analiza unui lot de 90 de paciente cu tumori maligne de sân, în diferite stadii, internate și operate în perioada 2009-2014 în Secția Chirurgie 2 a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov. Studiul a folosit datele din foile de observație ale pacientelor, precum și un interviu cu fiecare pacientă din lotul studiat, care a avut ca

scop completarea unui chestionar legat în special de vârstă, menarhă, menopauză, sarcină și utilizarea de contraceptive orale. Alături de acest chestionar, s-a folosit și studiul IHC (imuno-histo-chimic), efectuat pe examenul histopatologic al piesei tumorale excizate intraoperator. Examenul IHC a arătat prezența sau absența receptorilor estrogenici sau progesteronici la nivelul celulelor tumorale, precum și starea HER2 a țesutului tumoral examinat. Tot în urma examenului histopatologic, s-a putut preciza și tipul histopatologic de cancer de sân, precum și grading-ul (gradul de diferențiere) tumoral.

Analiza statistică a rezultatelor obținute s-a făcut folosind testul Chi pătrat și tabelele de contingență, precum și regresia logistică binară.

## REZULTATE

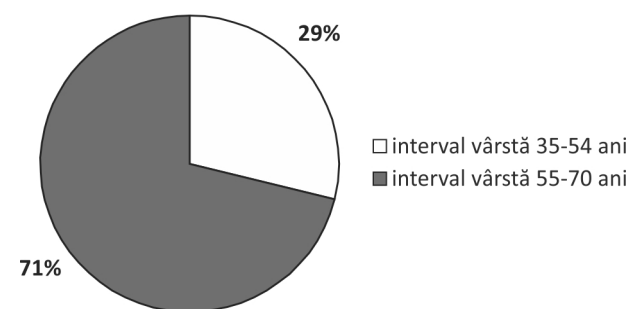
Rezultatele studiului au fost obținute în urma aplicării chestionarului mai sus menționat și a datelor culese din foile de observație ale pacientelor.

Legat de vârsta de apariție a cancerului de sân la cele 90 de paciente din lotul studiat:

- 71% dintre cazuri s-au încadrat în intervalul de vârstă de 55-70 de ani;
- 29% dintre cazuri s-au încadrat în intervalul de vârstă de 35-54 de ani (vezi tabel 1, fig. 1)

**TABEL 1.** Repartiția pe vârstă a pacientelor

Nr. cazuri	Interval vârstă 35-54 ani	Interval vârstă 55-75 ani
90 de cazuri	26 cazuri (29%)	64 cazuri (71%)



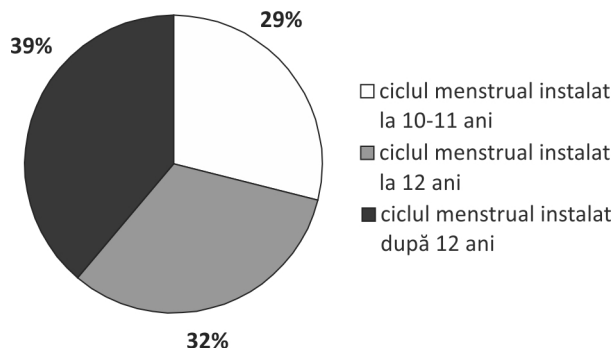
**FIGURA 1.** Repartiția pe vârstă a pacientelor

Apariția ciclului menstrual la cele 90 de paciente din lotul studiat a avut următoarea repartizare:

- 29% dintre cazuri au avut ciclul menstrual la 10-11 ani;
- 32% dintre cazuri au avut ciclul menstrual la 12 ani;
- 39% dintre cazuri au avut ciclul menstrual după vârsta de 12 ani. (vezi tabel 2, fig. 2)

**TABEL 2.** Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a ciclului menstrual

Nr. total cazuri	Ciclul menstrual instalat la 10-11 ani	Ciclul menstrual instalat la 12 ani	Ciclul menstrual instalat după 12 ani
90 de cazuri	26 cazuri (29%)	29 cazuri (32%)	35 cazuri (39%)

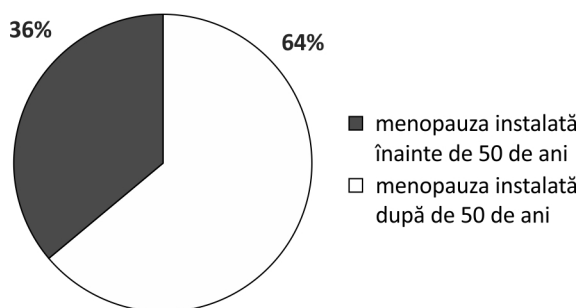
**FIGURA 2.** Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a ciclului menstrual

Dacă analizăm instalarea menopauzei la cele 90 de cazuri studiate, observăm că:

- în 36% dintre cazuri, menopauza s-a instalat înainte de vârsta de 55 ani
- în 64% dintre cazuri, menopauza s-a instalat după vârsta de 55 de ani (vezi tabel 3, fig. 3).

**TABEL 3.** Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a menopauzei

Număr cazuri studiate	Menopauza instalată înainte de 55 de ani	Menopauza instalată după 55 de ani
90 cazuri din care	32 cazuri (36%)	58 cazuri (64%)

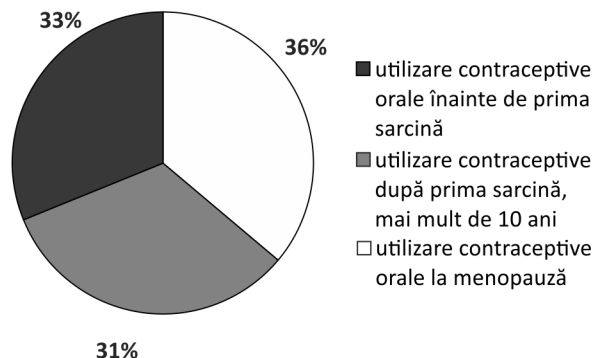
**FIGURA 3.** Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a menopauzei

Folosirea contraceptivelor orale de către cele 90 de paciente din lotul studiat a fost astfel repartizată:

- 33% dintre cazuri au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină;
- 31% dintre cazuri au utilizat contraceptive orale după prima sarcină, pe o perioadă mai mare de 10 ani;
- 36% dintre cazuri au utilizat contraceptive orale după menopauză, pentru diferite alte afecțiuni (vezi tabel 4, fig. 4).

**TABEL 4.** Rezultatele utilizării contraceptivelor orale pe lotul studiat

Nr. cazuri studiate	Utilizare contraceptive orale înainte de prima sarcină	Utilizare contraceptive orale după prima sarcină, mai mult de 10 ani	Utilizare contraceptive orale după menopauză
90 de cazuri	30 cazuri (33%)	28 cazuri (31%)	32 cazuri (36%)

**FIGURA 4.** Rezultatele utilizării contraceptivelor orale pe lotul studiat

### Rezultate statistice obținute folosind Testul Chi pătrat și tabelele de contingență

Pe baza rezultatelor obținute mai sus, s-a trecut la analiza statistică a acestora, folosind testul Chi pătrat și tabelele de contingență; a fost considerat coeficient de semnificație statistică  $p < 0,01-0,05$ . S-a analizat legătura dintre vârsta pacienților și utilizarea contraceptivelor orale, cu diverse variabile ale cancerului de sân, pe lotul de paciente studiat.

**TABEL 5.** Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină și fenotipul cancerului, dimensiunea tumorii de sân, fenotipul asociat cu starea HER2 a tumorii, tipul histologic de cancer și cu grading-ul tumoral

Utilizare contraceptive înainte de prima sarcină / variabile	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) <sup>a</sup>	Da (%) <sup>b</sup>
<b>Fenotipul tumorii</b>			
ER+/PR+	0,000***	79,7	<b>35,5</b>
ER-/PR-	0,000***	11,9	<b>54,8</b>
ER-/PR+	0,343 (NS) <sup>c</sup>	8,5	3,2
ER+/PR-	0,048**	0,0	6,5
<b>Dimensiunea tumorii</b>			
<2 cm	0,000***	11,9	<b>54,8</b>
2-4 cm	0,000***	79,7	<b>35,5</b>
>5 cm	0,849	8,5	9,7
<b>Fenotipul tumorii și starea HER2</b>			
ER+/PR+HER2+	0,041**	40,7	19,4
ER-/PR-HER2+	0,000***	0,0	<b>32,3</b>
ER+/PR+HER2-	0,026**	39,0	16,1
ER-/PR-HER2-	0,183 (NS)	11,9	<b>22,6</b>
ER+/PR-HER2-	0,048**	0,0	6,5
ER-/PR+HER2-	0,343 (NS)	8,5	3,2
<b>Tipul histopatologic de cancer</b>			
Carcinom ductal	0,012**	15,3	<b>38,7</b>
Carcinom lobular	0,164 (NS)	16,9	6,5
Alte tipuri histologice	0,733 (NS)	8,5	6,5

Utilizare contraceptivă înainte de prima sarcină / <i>variabile</i>	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) <sup>a</sup>	Da (%) <sup>b</sup>
<b>Grading tumoral</b>			
G1	0,000***	5,1	<b>38,7</b>
G2	0,007***	20,3	0,0
G3	0,763 (NS)	15,3	12,9

În urma analizei statistice, s-a observat că pacientele care au folosit contraceptive orale înainte de prima sarcină au forme de cancer de sân preponderent din fenotipul ER-/PR- la 54,8% dintre cazuri, urmate de fenotipul ER+/PR+, la 35,5% dintre cazuri. Acest lucru arată că utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină nu are o influență importantă în dezvoltarea cancerelor de sân, întrucât o mare parte dintre cazuri au avut fenotipul ER-/PR-, ceea ce înseamnă că aceste celule canceroase nu au pe suprafața lor receptori pentru estrogen și progesteron, adică dezvoltarea cancerului în aceste paciente nu este influențată de hormoni.

Dacă raportăm și la starea HER2 a acestor cancere, utilizarea de contraceptive orale înainte de prima sarcină, vom observa că predomină fenotipul ER-/PR-, cu HER2+ (32,3%). Acest lucru arată că utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină poate duce la apariția de cancere cu agresivitate mai mare și responsivitate dificilă la diferitele terapii utilizate, cu probabilitate mai mare de recidivă.

De asemenea, analiza statistică a scos la iveală un alt aspect al utilizării contraceptivelor orale înainte de prima sarcină, și anume faptul că marea majoritate a cancerelor de sân apărute la aceste paciente este încadrată în stadiile I și II de cancer, în proporție de 90,3% din totalul cazurilor studiate (evidențiat în tabel prin dimensiunea tumorii), predominând în această situație tipul histologic de carcinom ductal, cu un grading tumoral G1, în proporție de 38,7% din totalul cazurilor.

Analiza efectuată ne arată că utilizarea contraceptivelor orale după prima sarcină, pe o perioadă mai mare de 10 ani, duce la apariția cancerelor de sân, cu fenotipul ER+/PR+, în proporție de 74,1%, spre deosebire de fenotipul ER-/PR-, în proporție de 25,9% din totalul cazurilor studiate. Acest lucru sugerează că folosirea contraceptivelor în această situație influențează apariția cancerului de sân în măsură mai mare, comparativ cu utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină. Și starea HER2+ este prezentă pe fenotipurile de cancer ER+/PR+ în proporție mai mare, ceea ce arată că agresivitatea tumorilor în acest caz este și ea mare, urmată de o responsivitate scăzută la tratament și de un risc de recidivă mai mare.

În ceea ce privește dimensiunea tumorilor, în această situație, vorbim de tumori care nu depășesc 4 cm dimensiuni, adică tumori în stadiile I și II, dar

**TABEL 6.** Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale după prima sarcină mai mult de 10 ani și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și grading-ul tumoral

Utilizare contraceptivă după prima sarcină mai mult de 10 ani / <i>variabile</i>	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) <sup>a</sup>	Da (%) <sup>b</sup>
<b>Fenotipul tumorii</b>			
ER+/PR+	0,212 (NS <sup>c</sup> )	60,3	<b>74,1</b>
ER-/PR-	0,917 (NS)	27,0	<b>25,9</b>
ER-/PR+	0,097*	9,5	0,0
ER+/PR-	0,349 (NS)	3,2	0,0
<b>Dimensiunea tumorii</b>			
< 2 cm	0,917 (NS)	27,0	25,9
2-4 cm	0,212 (NS)	60,3	<b>74,1</b>
> 5 cm	0,052*	12,7	0,0
<b>Fenotipul tumorii și starea HER2</b>			
ER+/PR+HER2+	0,001***	22,2	<b>59,3</b>
ER-/PR-HER2+	0,028**	15,9	0,0
ER+/PR+HER2-	0,029**	38,1	14,8
ER-/PR-HER2-	0,076*	11,1	<b>25,9</b>
ER+/PR-HER2-	0,349 (NS)	3,2	0,0
ER-/PR+HER2-	0,097*	9,5	0,0
<b>Tipul histopatologic de cancer</b>			
Carcinom ductal	0,355 (NS)	20,6	<b>29,6</b>
Carcinom lobular	0,787 (NS)	12,7	14,8
Alte tipuri histologice	0,103 (NS)	4,8	14,8
<b>Grading tumoral</b>			
G1	0,355 (NS)	19,0	11,1
G2	0,003***	6,3	<b>29,6</b>
G3	0,472 (NS)	12,7	18,5

predomină stadiul II, în proporție de 74,1% dintre cazurile studiate, spre deosebire de stadiul I, în proporție de 25,9% dintre cazurile studiate.

Legat de tipul histopatologic al tumorilor, a predominat carcinomul ductal, dar cu grading tumoral G2 frecvent, spre deosebire de utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină, unde a predominat grading-ul tumoral G1.

**TABEL 7.** Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale după menopauză, pentru alte afecțiuni, și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și grading-ul tumoral

Utilizare contraceptivă după menopauză / variabile	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) <sup>a</sup>	Da (%) <sup>b</sup>
<b>Fenotipul tumorii</b>			
ER+/PR+	0,003***	53,4	<b>84,4</b>
ER-/PR-	0,000***	41,4	0,0
ER-/PR+	0,011**	1,7	<b>15,6</b>
ER+/PR-	0,288 (NS) <sup>c</sup>	3,4	0,0
<b>Dimensiunea tumorii</b>			
< 2 cm	0,000***	41,4	0,0
2-4 cm	0,003***	53,4	<b>84,4</b>
> 5 cm	0,095*	5,2	15,6
<b>Fenotipul tumorii și starea HER2</b>			
ER+/PR+HER2+	0,213 (NS)	37,9	<b>25,0</b>
ER-/PR-HER2+	0,013**	17,2	0,0
ER+/PR+HER2-	0,000***	15,5	<b>59,4</b>
ER-/PR-HER2-	0,002***	24,1	0,0
ER+/PR-HER2-	0,288 (NS)	3,4	0,0
ER-/PR+HER2-	0,011**	1,7	<b>15,6</b>
<b>Tipul histopatologic de cancer</b>			
Carcinom ductal	0,001***	34,5	3,1
Carcinom lobular	0,262 (NS)	10,3	<b>18,8</b>
Alte tipuri histologice	0,221 (NS)	10,3	3,1
<b>Grading tumoral</b>			
G1	0,002***	25,9	0,0
G2	0,863 (NS)	13,8	<b>12,5</b>
G3	0,697 (NS)	15,5	<b>12,5</b>

S-a observat că pacientele care au utilizat contraceptive orale după menopauză, pentru diverse afecțiuni, au dezvoltat cancere cu fenotipul ER+/PR+ în proporție de 84,4% din totalul cazurilor studiate, față de fenotipul ER-/PR-, care a reprezentat doar 15,6% din totalul cazurilor studiate. Acest lucru arată că, în această situație, contraceptivele orale ar putea fi implicate în dezvoltarea cancerului de sân, la nivelul căruia predomină receptorii hormonal. De asemenea, s-a observat că predomină și starea HER2+ a cancerelor de sân la aceste paciente, putându-se astfel explica și agresivitatea mai mare a formelor de cancer și, probabil, și un risc de recidivă mai mare la aceste paciente. Tot în această situație, am observat că, la aceste paciente, ce au consumat contraceptive orale după menopauză, tu-

mora de sân a avut dimensiuni cuprinse între 2 și 7 cm în momentul descoperirii, încadrându-se în stadiul II și IIIA de boală. A predominat carcinomul lobular, cu grading tumoral G2-G3, ceea ce poate arăta o evoluție nefavorabilă a acestor cazuri.

Făcând o analiză a utilizării contraceptivelor orale în diversele momente din viața femeii, la pacientele cu cancer de sân, vom obține următoarele rezultate statistice de importanță deosebită.

Legat de utilizarea contraceptivelor și fenotipul tumorii de sân, s-a observat că la pacientele care au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină predomină fenotipul ER-/PR-, la cele care au folosit contraceptive orale după prima sarcină predomină fenotipul ER+/PR+, iar la cele care au utilizat contraceptive după menopauză a predominat, de asemenea, fenotipul ER+/PR+. Altfel spus, e posibil ca dezvoltarea cancerului de sân să nu fie influențată de contraceptivele orale dacă sunt luate înainte de prima sarcină, iar acestea ar putea influența dezvoltarea cancerelor de sân dacă sunt utilizate după prima sarcină și după menopauză.

Analizând legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale și dimensiunea la care a fost descoperită tumora de sân, vom observa că, la pacientele care au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină, dimensiunea tumorii a fost predominant < 2 cm, în momentul descoperirii ei; la cele care au utilizat contraceptive după prima sarcină, dimensiunea tumorii a fost cuprinsă între 2 și 7 cm, la fel ca în cazul pacientelor care au utilizat contraceptive după menopauză. Acest lucru ar putea sugera faptul că utilizarea cât mai precoce a contraceptivelor s-ar putea asocia cu o creștere în dimensiuni foarte mică a tumorii de sân, comparativ cu utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză, când ar putea fi influențată creșterea în dimensiuni a tumorilor de sân.

Având în vedere legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale și starea HER2 a tumorilor de sân, la pacientele din lotul studiat, vom observa că, dacă au fost utilizate contraceptive orale înainte de prima sarcină și după prima sarcină, s-au dezvoltat tumori de sân cu HER2+, spre deosebire de utilizarea contraceptivelor după menopauză, când au predominat tumorile de sân cu HER2-. Alfel spus, contraceptivele orale ar putea influența și agresivitatea tumorilor de sân, în funcție de momentul din viața femeii, când sunt consumate.

Alt rezultat al studiului a fost legat și de influența contraceptivelor orale asupra tipului histopatologic de cancer și a gradului de diferențiere a tumorii la pacientele din lotul studiat. S-a evidențiat că utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină a

după apariția de carcinoame ductale de sân, cu grad de diferențiere G1, utilizarea contraceptivelor după prima sarcină a dus la apariția de carcinoame ductale de sân cu grad de diferențiere G2, iar utilizarea contraceptivelor după menopauză a dus la apariția de carcinoame lobulare de sân cu grade de diferențiere G2 și G3. Acest lucru arată că utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină s-ar putea asocia cu apariția de cancere cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză s-ar putea asocia cu apariția de cancere cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

De asemenea, a fost luată în calcul și legătura dintre vârsta pacientelor și diferitele variabile ale cancerului de sân.

**TABEL 8.** Legătura dintre vârsta pacientelor și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și grading-ul tumoral

Vârsta pacientelor / variabile	Nivel de semnificație (p)	Tinere (35-55 ani) (%) <sup>a</sup>	Vârstnice (56-70 ani) (%) <sup>b</sup>
<b>Fenotipul tumorii</b>			
ER+/PR+	0,000***	<b>16,1</b>	<b>89,8</b>
ER-/PR-	0,000***	<b>77,4</b>	0,0
ER-/PR+	0,066**	0,0	10,2
ER+/PR-	0,048**	6,5	0,0
<b>Dimensiunea tumorii</b>			
<2 cm	0,000***	<b>77,4</b>	0,0
2-4cm	0,000***	16,1	<b>89,8</b>
>5 cm	0,556 (NS <sup>c</sup> )	6,5	10,2
<b>Fenotipul și starea HER2 a tumorii</b>			
ER+/PR+HER2+	0,012**	16,1	<b>42,4</b>
ER-/PR-HER2+	0,000***	<b>32,3</b>	0,0
ER+/PR+HER2-	0,000***	0,0	<b>47,5</b>
ER-/PR-HER2-	0,000***	<b>45,2</b>	0,0
ER+/PR-HER2-	0,048**	6,5	0,0
ER-/PR+HER2-	0,066*	0,0	10,2
<b>Tipul histopatologic de cancer</b>			
Carcinom ductal	0,000***	<b>48,4</b>	10,2
Carcinom lobular	0,007***	0,0	<b>20,3</b>
Alte tipuri histologice	0,046**	0,0	11,9
<b>Grading tumoral</b>			
G1	0,000***	<b>48,4</b>	0,0
G2	0,007***	0,0	<b>20,3</b>
G3	0,005***	0,0	<b>22,0</b>

În ceea ce privește legătura dintre vârstă și fenotipul cancerului de sân, la pacientele din lotul studiat, s-a constatat că pacientele tinere (35-55 ani) au preponderent fenotipul de cancer ER-/PR-, iar pacientele vârstnice (56-70 ani) au preponderent fenotipul de cancer ER+/PR+. Acest lucru arată că

pacientele tinere dezvoltă forme de cancer de sân cu responsivitate slabă la tratamentul hormonal, spre deosebire de pacientele vârstnice, care dezvoltă forme de cancer cu responsivitate crescută la tratamentele hormonale.

Legat de starea HER2 a celulelor tumorale, se observă că atât în cazul pacientelor tinere, cât și în cazul pacientelor vârstnice, repartiția stării HER2+/- este relativ egală pentru cele două categorii de vârstă studiate, arătând astfel că vârsta nu are o influență deosebită asupra stării HER2 a celulelor tumorale, la pacientele din lotul studiat.

Dacă facem o analiză între vârsta de apariție a cancerului de sân și dimensiunea tumorii, în momentul depistării acestuia, la pacientele din lotul studiat, vom observa că pacientele tinere au tumori cu dimensiuni de până la 2 cm, în schimb, pacientele vârstnice au tumori cu dimensiuni cuprinse între 2 și 4 cm. Alfel spus, vârsta influențează dimensiunea tumorii – și anume, dacă tumora de sân apare la vârstă mai tânără, există posibilitatea mare ca dimensiunea tumorii în momentul descoperirii să fie mică (până în 2 cm).

În ceea ce privește grading-ul tumoral în cancerul de sân, vârsta are, de asemenea, influență deosebită, astfel că la pacientele tinere predomină grading-ul tumoral G1, iar la cele vârstnice, în proporții egale, avem grading tumoral G2 și G3. Acest lucru arată că la pacientele tinere apar forme de cancer de sân cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce la pacientele vârstnice apar forme de cancer de sân cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

## DISCUȚII

Este știut faptul că, în general, cancerele care sunt considerate hormonodependente au o caracteristică aparte, și anume aceea că, pentru dezvoltarea lor, este necesară prezența hormonilor (18,19).

Studiile au arătat că trei sferturi dintre cancerele de sân au fost diagnosticate după menopauză. Astfel, mai puțin de 5% dintre cazuri (1 din 20) sunt diagnosticate la tinere (sub 35 de ani). Statistic, s-a observat că riscul de a face cancer de sân este de aproximativ 1:20.000 la vârsta de 25 de ani și crește până la vârsta de 80 de ani, când ajunge la 1:8 (20,21).

Majoritatea studiilor au arătat o creștere ușoară a riscului de cancer de sân, în cazul utilizării contraceptivelor orale. S-a observat că acest risc se diminuează după 10 ani de la oprirea terapiei. De asemenea, în zilele noastre, se utilizează contraceptive cu cantități mai mici de estrogen și progesteron, iar

ele sunt administrate mai frecvent femeilor tinere cu risc mai mic de a face cancer, conform ultimelor studii efectuate (22,23).

Terapia de substituție hormonală, adică administrarea de contraceptive postmenopauză, are unele efecte benefice, ameliorând simptomele asociate menopauzei și având efecte benefice asupra osteoporozei. Unele studii însă, cum au fost “Women’s Health Initiative”, efectuat în SUA, și “Million Women Study”, efectuat în Marea Britanie, au arătat un risc crescut de a dezvolta cancer de sân la aceste femei. În prezent, nu se mai utilizează atât de frecvent această terapie, dar, atunci când este necesară, trebuie cântărite cu atenție riscurile și beneficiile (24,25).

## CONCLUZII

Contraceptivele orale nu influențează dezvoltarea cancerului de sân dacă sunt luate înainte de prima sarcină, iar acestea ar putea influența dezvoltarea cancerelor de sân dacă sunt utilizate după prima sarcină și după menopauză.

Utilizarea cât mai precoce a contraceptivelor duce la o menținere a tumorii de sân la dimensiuni mici, comparativ cu utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză, care ar putea

duce la o creștere a dimensiunilor tumorilor de sân până în momentul descoperirii lor.

Contraceptivele orale influențează și agresivitatea tumorilor de sân, în funcție de momentul din viața femeii când sunt utilizate.

Utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină poate duce la apariția de cancer cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză ar putea influența apariția de cancer cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

Pacientele tinere dezvoltă forme de cancer de sân cu responsivitate slabă la tratamentul hormonal, spre deosebire de pacientele vârstnice, care dezvoltă forme de cancer cu responsivitate crescută la tratamentele hormonale.

Vârsta influențează dimensiunea tumorii, și anume: dacă tumora de sân apare la vârstă mai tânără, există posibilitatea mare ca dimensiunea tumorii în momentul descoperirii să fie mică (până în 2 cm).

La pacientele tinere, apar forme de cancer de sân cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce la pacientele vârstnice apar forme de cancer de sân cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

## BIBLIOGRAFIE

- IARC – International Agency for Research on Cancer: <https://www.iarc.fr/featured-news/breast-cancerawareness-month-2018/>.
- Health at a Glance: Europe 2018. State of health in the UE cycle. OECD European Commission 2018, pp. 160-161).
- Cucu MA, Cristea C et al. Raportul Național al Stării de Sănătate al Populației 2017, pp. 112-116.
- Lafranchi A, Pykkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamțiu L, Saz-Parkinson Z, Posso M, Rigau D, Sola I, Alonso-Coello P, Martinez-Zapata MJ. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient’s preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):206.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012 – <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2012.html>
- Stopeck TA, Thompson PA, Chalasani P, Harris JE. Breast Cancer – <http://emedicine.medscape.com>.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-vi170.
- Ciftlik AT, Lehr HA, Gijis MA. Microfluidic processor allows rapid HER2 immunohistochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+) read-outs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(14):5363-5368.
- Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2008;112(9):1905-1911.
- Trussell J, Hatcher R, Nelson A, Cates W, Kowal D, Policar M. Contraceptive efficacy. Contraceptive technology: 20th revised edition. Ardent Media, 2011.
- Dupouy DG, Ciftlik AT, Fiche M et al. Continuous quantification of HER2 expression by microfluidic precision immunofluorescence estimates HER2 gene amplification in breast cancer. *Sci Rep*. 2016;6:20277.
- El-Ibiary SY, Hardman JL. Contraception. In Allredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo JJ. Koda-Kimble and Young’s Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams&Wilkins, 2013, pp. 1066-1090.
- Foged NT, Anja Brüggmann A, Jørgensen JT. The HER2 CISH pharmDx™ Kit in the Assessment of Breast Cancer Patients for anti-HER2 Treatment. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(3):233-42.
- Gheorghiu ARA, Mironescu A, Cobelschi C, Maier A, Toared I, Misarca C, Hogeia M. Profilul hormonal de risc la pacientele cu cancer mamar. *Jurnalul Medical Brașovean* 2019;1.
- 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.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
- Kao KJ, Tai CH, Chang WH, Yeh TS, Chen TC, Lee GB. A fluorescence in situ hybridization (FISH) microfluidic platform for detection of HER2 amplification in cancer cells. *Biosens Bioelectron*. 2015;69:272-279.

18. Sibtain A, Morgan A, MacDougall N. *Physics for Clinical Oncology*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom. 2012: pp. 325-335.
19. Templeton AJ, Gonzalez LD, Vera-Badillo FE et al. 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.
20. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362-1389.
21. Tănăsescu C, Coca R, Bratu D. *Cancerul de sân*. Editura Universitară „Carol Davila”, București, pp. 40-50.
22. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction]. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1674.
23. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v8-v30.
24. Green J, Reeves GK, Floud S, Barnes I et al. Cohort Profile: the Million Women Study. *International Journal of Epidemiology* 2019;48(1):28-29.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.