

## SUPRAVIEȚUIREA ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ LA UN GRUP DE PACIENTE PREZENTÂND UN CANCER MAMAR LOCAL AVANSAT

Camelia Chifu<sup>1</sup>, C. Diaconu<sup>1</sup>, C. Dragomir<sup>1</sup>, Irina Florea<sup>2</sup>, D. Ferariu<sup>3</sup>, Niculina Florea<sup>3</sup>

1 Clinica III Chirurgie, Univ. de Medicină și Farmacie “Gr.T.Popa”, Iași

2 Disciplina de Imunologie, Univ. de Medicină și Farmacie “Gr.T.Popa”, Iași

3 Serviciul de Anatomie Patologică, Spit. Sf. Spiridon, Iași

**SURVIVAL ACCORDING TO AGE IN A GROUP OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS (Abstract):** Breast cancer is the most frequent malignancy in women. As we can speak about intraepithelial neoplasia with good prognosis, this pathology has also locally advanced forms of cancer. These lesions with a great risk of local and systemic recurrence are classified in the 3<sup>rd</sup> stage of this disease, and they are also associated with poor survival. Introducing chemotherapy in breast cancer treatment lead to better survival. This study tried to asses whether the patients age at the onset of the disease influences survival. Out of 1000 patients operated for a breast cancer between 2000 and 2008, there were 394 with locally advanced breast cancer. We distributed our patients with locally advanced disease in groups according to their decade of age and than in two groups: older and younger than 50 years. Survival get worse as the decade was greater, but no significant association was seen between age and survival. Even if survival seemed better for women under 50, with a median of 90 months compared to the 69 months of the patients over 50, there was no significant association between the 50-ies and survival. Other factors may have greater influence on survival (tumour dimension, lymph nodes status, hormone receptor status and Her 2 status, therapy, vascular invasion, the performance status and comorbidities etc).

KEY WORDS: LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER, DECADES OF AGE, SURVIVAL.

Correspondență: Dr. Camelia Chifu, medic primar chirurg, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon”, Bd. Independenței 1, Iași, 700111; e-mail: cchifu2000@yahoo.fr\*

### INTRODUCERE

Cancerul mamar este afecțiunea malignă cu cea mai mare frecvență la femei. Cancerul mamar local avansat este o entitate clinico-patologică cuprinzând leziuni a căror extensie și prezentare locală ridică probleme în realizarea actului chirurgical și care alterează calitatea vieții pacienților, având în același timp un înalt risc de recurență locală și sistemică [1,2].

Există discuții asupra definiției cancerului mamar local avansat, unele centre considerând tumorile T3 (și stadiul T3N0) în această categorie [3], altele fiind ceva mai restrictive și considerând doar T4 tumori local avansate [4]. Conform clasificării TNM din 1999, actualizată în 2002, am considerat leziunile clasificate în stadiile IIIA, IIIB și IIIC ca fiind cele corespunzătoare leziunilor local avansate [1,5,6].

Stadiul III de boală a fost asociat cu o mortalitate crescută la 10 ani în absența chimioterapiei [1], ameliorată după unii autori de introducerea chimioterapiei neoadjuvante [7]. Unii autori au obținut supraviețuiri importante la 5 ani de 76% [8], în

---

\* received date: 10.11.2009

accepted date: 15.12.2010

timp ce alții menționează supraviețuiri de 50% la 5 ani pentru stadiul III, cu o supraviețuire medie de 4,9 ani [9].

Aceste rezultate ne-au făcut să ne întrebăm dacă nu sunt și alți factori asociați cu supraviețuirea în afara terapiei. În această lucrare am încercat să studiem supraviețuirea pacienților cu forma local avansată de boală în funcție de vârstă, bolnavele fiind grupate pe decade de vârste și apoi în două grupe în funcție de pragul de 50 de ani.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu un grup de paciente operate în Clinica a III-a Chirurgie în perioada 2000-2008 pentru cancer mamar local avasat. Acestea au reprezentat 39,4% din 1000 de paciente operate în clinică în aceeași perioadă pentru cancer mamar. Doar 361 de pacienți au putut fi urmăriți din punct de vedere al supraviețuirii, ceilalți 33 fiind pierduți din evidență.

Pacienții au fost urmăriți studiind fișele medicale, protocoalele operatorii, buletinele anatomo-patologice, fișele oncologice din ambulatorul spitalului, date de la cabinetele oncologice teritoriale din județele Botoșani, Neamț, Vaslui, Suceava, Bacău, Galați, Brăila, Buzău, Constanța, Vrancea, Tulcea, chestionarele trimise pacienților privind terapia și evoluția lor, controalele periodice efectuate în clinică, datele de la Direcțiile Județene de Sănătate Publică și de la Birourile de Evidență a Populației privind supraviețuirea pacienților.

**Tabelul I**  
Supraviețuirea pe decade de vârstă

Varsta	Total cazuri	Nr. decese	Supraviețuire	
			Nr. cazuri	Procent
20-29	1	0	1	100.0%
30-39	14	6	8	57.1%
40-49	92	35	57	62.0%
50-59	102	35	67	65.7%
60-69	85	40	45	52.9%
70-79	56	25	31	55.4%
80-89	11	3	8	72.7%
<b>Întreg lotul</b>	<b>361</b>	<b>144</b>	<b>217</b>	<b>60.1%</b>

Decadele de vârstă au distribuit grupul nostru de studiu în mai multe grupe, supraviețuirea fiind analizată separat pentru fiecare. Distribuția în două grupe de vârstă în funcție de pragul de 50 de ani a pornit de la constatarea numărului ridicat de paciente cu un cancer mamar cu vârste mai mari de 50 de ani [10].

Supraviețuirea a fost cercetată cumulat dar și ca medie, mediană de supraviețuire, precum și în „cuartile” de supraviețuire.

## REZULTATE

Distribuind pacientele pe decade de vârstă și analizând supraviețuirea observăm că pentru decadele 20-29 de ani și 80-89 de ani sunt puține paciente incluse și la care a survenit decesul. Ar trebui deci să nu le luăm în considerare în statistica noastră. Pe decade, supraviețuirea variază între 52,9% la pacientele de 60-69 de ani și 65,7% la cele de 50-59 de ani, cu tendință de creștere de la decada 30-39 către cea de 50-59 de ani și ulterior o tendință de scădere a supraviețuirii către vârste înaintate (Tabel I).

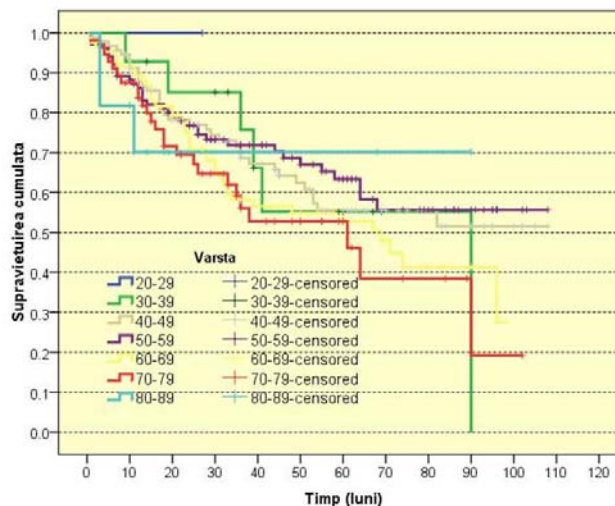
Indicatorii statistici de supraviețuire pe grupe de vârstă arată o supraviețuire între 27 și 39 de luni cu o mediană de 33 de luni, cea mai bună supraviețuire înregistrându-se în decada 40-49 de ani (Tabel II).

**Tabelul II.**  
**Indicatori statistici de supraviețuire pe grupe de vârstă.**

Varsta	Nr. cazuri	% of Total N	Supraviețuire medie (luni)	Supraviețuire mediană (luni)
20-29	1	0.3%	27.00	27.00
30-39	14	3.9%	43.21	39.00
40-49	92	25.3%	44.25	39.50
50-59	102	28.4%	42.99	36.00
60-69	85	23.4%	40.72	33.00
70-79	56	15.7%	32.32	26.00
80-89	11	3.0%	23.36	11.00
Total	361	100.0%	40.47	33.00

Cuartilele de supraviețuire pe decade de vârstă arată că se pierde 50% din pacienți la 90 de luni pentru bolnavii de 30-39 de ani, la 69 de luni pentru cele de 60-69 de ani și de 61 de luni la cele de 70-79 de ani. Nu există însă o asocieră cu semnificație statistică între valorile supraviețuirii în funcție de decada de vârstă la pacienții noștri cu un carcinom mamar local avansat,  $p=0,492$ .

Distribuția supraviețuirii pe decade de vârstă arată că aceste curbe se intersectează și deci nu sunt diferențe cu semnificație statistică între grupele de vârstă (Fig. 1), deși supraviețuirea cea mai redusă pare să o aibă grupa de 70-79 de ani, iar cea mai bună categoria de 30-39 de ani, în timp ce decada 50-59 de ani are o supraviețuire constantă descrescătoare.



**Fig. 1** Supraviețuirea pe decade de vârstă.

Dacă vom lua în considerare pragul de 50 de ani și distribuim pacienții în două grupe în funcție de această vârstă, observăm că majoritatea pacienților au peste 50 de ani (dublu față de cele sub 50) și au cele mai multe decese (dublu față de cele de sub 50) (Tabel III).

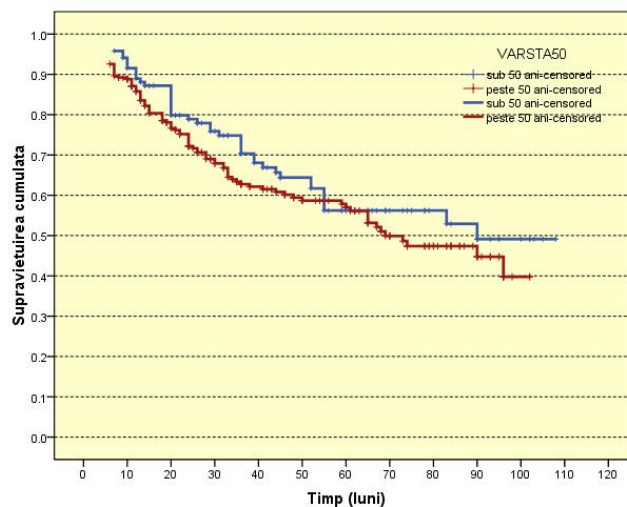
Media și mediana pentru intervalul de supraviețuire arată pentru mediană că sunt 50% de decese în categoria pacienților mai tineri de 50 de ani până la 90 de luni, iar la paciențele de peste 50 de ani supraviețuiesc 50% la 69 de luni.

**Tabelul III**  
**Caracterele lotului**

Vârsta	Nr. cazuri	Nr. decese	Supraviețuire	
			Nr. cazuri	Procent
sub 50 ani	119	45	74	62.2%
peste 50 ani	242	99	143	59.1%
Întreg lotul	361	144	217	60.1%

Cuartilele arată că nu există 75% de decese pentru nici una din categorii, în timp ce 25% din paciente se pierd la 31 de luni la paciențele sub 50 de ani și respectiv la 23 de luni la cele de peste 50 de ani. Nici în acest caz nu găsim o asocieră cu semnificație statistică între supraviețuire și categoria de vârstă,  $p=0,278$ .

Dacă urmărim reprezentarea grafică, observăm că la acest stadiu de cancer mamar pragul de 50 de ani nu influențează supraviețuirea, deși cele sub 50 de ani par să aibă o evoluție mai bună (Fig. 2).



**Fig. 2 Supraviețuirea în funcție de vârstă**

## DISCUȚII

Descrise pentru prima dată de Haagensen și Stout [5], cancerul mamar local avansat reprezintă o categorie de tumori mamare asociată cu un risc de până la 40% de recurențe locale și o supraviețuire la 5 ani între 5 și 38%, iar uneori sub 1%, în ciuda practicării mastectomiei totale [1]. În concordanță cu clasificarea TNM a American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union Against Cancer (UICC) 1999, actualizată în 2002, cancerul mamar local avansat este cuprins în stadiul III de boală, în absența metastazelor, deci M0.

Cancerul mamar local avansat a fost subdivizat în stadiile IIIA cu boală T3 sau N2 și IIIB cu boală T4 sau N3, acestea corespunzând și primului gest terapeutic, chirurgical (IIIA) sau nechirurgical (IIIB) al leziunii [1]. Ulterior, prin revizuirea

clasificării TNM, stadiul III a fost subîmpărțit în IIIA: T0,1,2 N2M0 și T3N1,2M0; IIIB: T4N0,1,2M0; IIIC: T0,1,2,3,4N3M0. Modificările au constat și în faptul că stadiul IIIC cuprindea în plus metastazele în ganglionii supraclaviculari, precum și faptul că s-a realizat o nouă clasificare a categoriei N, după cum urmează: N1 – cu 1 până la 3 ganglioni pozitivi; N2 – cu 4 până la 9 ganglioni pozitivi și N3 – cu peste 9 ganglioni pozitivi. S-a luat apoi în discuție categoria T4d, a carcinomului inflamator, a cărui prezentare, evoluție și prognostic grav îl recomandă ca pe o categorie aparte [6].

Pe teritoriul european, incidența cancerului mamar prezintă variații regionale, cea mai mare incidență fiind înregistrată în Europa de Vest și de Nord, în timp ce Europa de Sud și de Est a cunoscut rate mai scăzute [11]. În România, în 2000, incidența cancerului mamar era estimată la 45/100 000, iar mortalitatea la 16/100 000 [13]. În 2008, cancerul mamar avea o incidență în România de 56,84 la 100.000 de locuitori și o mortalitate de 39 la 100.000 de locuitori, susținea prof.dr. Rodica Anghel, șefa Comisiei de Oncologie din cadrul Ministerului Sănătății.

**Tabelul IV**  
**Rate relative de supraviețuire la 5 ani în funcție de rasă, stadiu și vârstă [1]**

	Femei de rasă albă	Femei de rasă albă	Femei de rasă neagră	Femei de rasă neagră
STADIU	< 50 ani	> 50 ani	< 50 ani	>50 ani
Localizat	94,6%	99,2%	85,4%	90,9%
Regional	77,4%	78,8%	63,7%	61,6%
Metastatic	30,0%	21,3%	10,8%	15,9%

**Tabelul V**  
**Supraviețuirea la 5 ani în funcție de stadiu (Rosenberg et al 2005) [13]**

STADIU	SUPRAVIEȚUIREA LA 5 ANI
Localizat	97,0%
Regional	78,7%
Metastatic	23,3%

Din totalul cancerelor mamare, forma local avansată reprezintă circa 5-20% din cazurile nou diagnosticate în fiecare an, cu o variație între 5% în SUA, de exemplu, până la 50% în țările în curs de dezvoltare [2,12].

În privința supraviețuirii, după studiul Surveillance, Epidemiology and End Results [Program]-SEER Cancer Statistics 1973-1995, luând în considerare rasa, stadiul și vârsta la diagnostic a femeilor americane, cifrele comunicate de National Cancer Institute, Bethesda MD, 1998 pentru supraviețuirea la 5 ani (1989-1995) sunt cuprinse în Tabelul IV [1].

Observăm rate de supraviețuire mai reduse la femeile de culoare, probabil și datorită accesului mai restrâns la asistența medicală și, de asemenea, influența stadiului asupra supraviețuirii. În privința vârstei, considerând stadiul III corespunzător stadiului regional din acest tabel, observăm supraviețuirii mai bune la femeile de rasă albă de peste 50 de ani și la cele de rasă neagră sub 50 de ani.

Un alt studiu SEER în Statele Unite între 1992 și 1999 privind ratele de supraviețuire la 5 ani în funcție de stadiul în momentul diagnosticului, arată o supraviețuire generală de 86,6% (Tabel V) [13].

Stadiul III ar corespunde stadiului regional, cu o supraviețuire de 78,7%. Rezultatele sunt comparabile între cele două studii și ilustrative privind influența stadiului și vârstei asupra evoluției bolii.

La pacientele noastre, examinând supraviețuirea pe decade de vârstă, remarcăm o scădere a supraviețuirii pe măsură ce pacientele înaintază în vârstă. Curbele de supraviețuire arată că cea mai bună supraviețuire o dețin pacientele din decada a treia, cu fiecare decadă supraviețuirea scăzând. Dacă ținem cont de incidența bolii, remarcăm faptul că neoplaziile mamare sunt rare la femeile sub 30 de ani, incidența crescând mai apoi cu vârsta. Pentru femeile cu vârste cuprinse între 40-49 de ani, 50-59 de ani, 60-69 de ani și 70-79 de ani incidența cancerului mamar variază între 1,6 și 4,6 cazuri la 1000 de femei pe an. Oricum, procentul de femei cu cancer mamar este similar în a patra decadă (18%), a cincea (18%), a șasea (20%) și a șaptea (24%) decadă, în ciuda creșterii incidenței cu vârsta [14]. Putem sugera astfel că vârsta nu influențează supraviețuirea, de altfel în reprezentarea grafică vedem cum curbele se intersectează și nu se obține o asociere cu semnificație statistică între decada de vârstă și supraviețuire în cancerul mamar local avansat.

După un studiu al lui Fletcher din 1993 [10], pacientele sub 50 de ani reprezintă doar 16% din cancerul mamar, pe când circa 80% aparține celor de peste 50 de ani. Pornind de la această idee, am împărțit pacientele în două categorii în funcție de vârsta de 50 de ani, mai mici și mai mari decât această vârstă. Supraviețuirea pare să fie mai bună la pacientele mai mici de 50 de ani dar nu se obține nici în acest caz o asociere cu semnificație statistică. În studiul lor, Kimmick și colaboratorii [15] urmăresc pacientele în stadiul III de boală pe o perioadă de 15 ani. Compoziția grupului de studiu este de 52% sub 50 de ani, 48% peste 50 de ani. Supraviețuirea generală a fost în medie de 5,4 ani în acest studiu, pe grupul nostru supraviețuirea medie fiind de 40,47 de luni, mai redusă. Urmărirea pe grupul nostru a fost de 10 ani, și nu de 15 ani.

Pe baza acestor rezultate nu putem afirma că există o asociere între vârstă și supraviețuire în cancerul mamar local avansat, alți factori putând fi incriminați în supraviețuirea pacientelor.

## CONCLUZII

Supraviețuirea în grupul nostru de paciente cu un cancer mamar local avansat este superioară la pacientele cu vârste mai mici de 50 de ani, cu o mediană de supraviețuire de 90 de luni, față de pacientele cu vârste mai mari de 50 de ani care au o mediană de supraviețuire de 69 de luni. Aceste valori nu prezintă o semnificație statistică, alți factori (dimensiunea tumorală, invazia limfonodulară, receptorii tumorali, terapia urmată, comorbiditățile, statusul de performanță) pot avea o pondere mai mare în influențarea supraviețuirii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Roses DF. *Breast Cancer*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 123-138.
2. Solej M, Ferronato M, Nano M. Locally advanced breast cancer in the elderly: curettage mastectomy. *Tumori*. 2005; 91(4): 321-324.
3. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries: wise or waste. *Surg Oncol*. 2009; 18(1): 3-13.
4. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Rodriguez J, Veronesi P, Luini A, Intra M, Scarano E, Cardillo A, Torrisi R, Viale G, Goldhirsch A, Colleoni M. Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer*. 2008; 98(11): 1745-1752.

5. Haagensen CD., Stout AP. Carcinoma of the breast, criteria for operability. *Ann. Surg.* 1943; 118: 859-870, 1032.
6. Greene F, Page D, Fleming I et al. *AJCC cancer staging manual*, 6-th edition. New York: Springer, 2002.
7. Duraker N, Caynak AC. Prognostic Value of the 2002 TNM Classification for Breast Carcinoma with Regard to the Number of Metastatic Axillary Lymph Nodes. *Cancer* 2005; 104(4): 700-707.
8. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, Rosenman J, Ollila DW, Graham M 2nd. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg.* 2002; 236(3): 295-302.
9. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(1): 37-47.
10. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(20): 1644-1656.
11. Tyczynski J, Bray F, Parkin DM, Breast Cancer in Europe, European Network of Cancer Registries. *IARC.* 2002; 2: 1-4.
12. Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(1): 51-58.
13. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 89(1): 47-54.
14. Smith R, Osuch JR, Linver MN. A national breast cancer database. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33(6): 1247-1257.
15. Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB, Bhalla K, Robert N, Berry D, Norton L, Lemke S, Henderson IC, Hudis C, Winer E. Cancer and Leukemia Group B. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(3): 479-490.