

## CALITATEA VIEȚII LA FEMEILE CARE AU PRIMIT TRATAMENT ADJUVANT HORMONAL PENTRU CANCER DE SÂN - UN STUDIU RANDOMIZAT COMPARATIV ÎNTRE TAMOXIFEN ȘI INHIBITORII DE AROMATAZĂ (LETROZOLE, ANASTRAZOLE, EXEMESTANE)

C. Volovat<sup>1\*</sup>, Simona Ruxandra Volovat<sup>1</sup>, Carmen Vulpoi<sup>2</sup>,  
Cristina Gena Dascălu<sup>2</sup>, Elena Mihaela Cărașu<sup>2</sup>

1. Centrul de Oncologie Medicală Iași;

\* doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

### QUALITY OF LIFE OF WOMEN RECEIVING ADJUVANT HORMONAL TREATMENT FOR BREAST CANCER – A RANDOMIZED TRIAL COMPARING TAMOXIFEN WITH AROMATASE INHIBITORS (Abstract):

*Purpose:* The assessment and comparison of the quality of life in women with early stages breast cancer receiving Tamoxifen versus aromatase inhibitors (AINs). *Methods:* There were selected 223 patients treated at Center of Medical Oncology Iași, with early stages breast cancer. The patients were divided in two groups: 115 patients receiving Tamoxifen and 107 patients receiving aromatase inhibitors. From the patients receiving AINs, 33 of patients have received Exemestane, 60 patients Letrozole and 14 patients Anastrozole. The patients have completed an EORTC C30 and EORTC BR23 questionnaire at the beginning of the treatment (after one month) and after 2 years of treatment. There was calculated the difference related with global status, functional scales, emotional scales, cognitive scales and symptom scales. *Results:* Statistic results show a better quality of life for Anastrozole vs. Letrozole and for AINs vs. Tamoxifen group, mainly on physical scales both after 2 months and after 2 years of treatment. In the same time, the physical scales were with better results after 1 month of treatment vs. 2 years of treatment. *Conclusions:* Following the hormonal treatment period, there is a mild worsening of quality of life for Tamoxifen and AINs too. In the same time, the quality of life is better in the group with AINs treatment comparative with the Tamoxifen treatment.

KEY WORDS: QUALITY OF LIFE, AROMATASE INHIBITORS, TAMOXIFEN.

Corespondență: Constantin Volovat, MD, PhD, Center of Medical Oncology Iași, Str. Vasile Conta 2, et.3, cam.248, Iași, 700106, Romania, e-mail: cvolovat@yahoo.com \*

### INTRODUCERE

Cancerle mamare reprezintă un grup heterogen de boli care se diferențiază din punct de vedere al tratamentului și prognosticului prin elemente imunohistochimice precum exprimarea receptorilor de estrogeni/progesteron sau mutații ale genei HER2. Exprimarea de receptori hormonal se întâlnește la peste 50% dintre cancerle mamare, reprezentând motivația aplicării tratamentelor hormonale în diferite stadii ale bolii. Tratamentul hormonal adjuvant este reprezentat de Tamoxifen +/- supresia funcției ovariene. În postmenopauză, tratamentul hormonal adjuvant standard oferă mai multe opțiuni: 1) Tamoxifen 5 ani de zile; 2) Tamoxifen 2-3 ani, apoi un inhibitor de aromatază 5 ani de zile; 3) un inhibitor de aromatază timp de 5 ani de zile.

---

\* received date: 17.02.2011

accepted date: 21.04.2010

Introducerea unui inhibitor de aromatază în tratamentul hormonal adjuvant prezintă avantajul creșterii intervalului liber de boală, reduce riscul de recurență locală sau la distanță și reduce riscul de cancer la sânul controlateral [1]. Tratamentul adjuvant hormonal timp de 5 ani de zile reduce riscul de recidivă a bolii și de deces prin cancer mamar [1-5]. Totodată, un alt obiectiv la fel de important îl reprezintă calitatea vieții pacientei. În acest sens, trebuie avute în vedere efectele secundare ale Tamoxifenului (TMX), cât și ale inhibitorilor de aromatază (AINs) [6-11].

În studiul prezent s-a evaluat calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân care au primit tratament adjuvant hormonal, atât pentru tratamentul cu Tamoxifen cât și pentru tratamentul cu inhibitori de aromatază, comparând cele două loturi.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

În perioada 2001-2009, în cadrul Centrului de Oncologie Medicală Iași, dintr-un total de 2998 de pacienți cu cancer, au fost selectate 629 de paciente cu cancer mamar (366 paciente la menopauză și 256 de paciente post-menopauză). Din totalul pacientelor cu cancer mamar, 441 de paciente au urmat tratamente hormonale, preponderent în stadiile II-III de boală. Dat fiind încercarea de evaluare a calității vieții pacientelor care au primit tratamente hormonale adjuvante, din cele 441 de paciente, au fost selectate 177 de paciente (95 paciente în premenopauză și 82 de paciente în postmenopauză) care au urmat tratament adjuvant cu Tamoxifen sau/și inhibitori de aromatază.

În analiza preliminară s-au utilizat două instrumente de evaluare a calității vieții: EORTC-C30 și EORTC-BR23. Pacientele au fost împărțite în două loturi: primul lot a cuprins 95 de paciente (stadiul II– 45 de paciente și stadiul III– 50 de paciente) care au fost tratate cu Tamoxifen; lotul al doilea a cuprins 82 de paciente care au fost tratate cu inhibitori de aromatază. La subiecții din cele două loturi s-a evaluat statusul global de sănătate și s-a calculat scorul simptomelor corelate cu cancerul de sân.

Pentru o mai bună evaluare a calității vieții, dat fiind rezultatele relevate de analiza preliminară, s-a impus o mărire a loturilor prin includerea în studiu de noi cazuri, în același timp ținându-se cont de fenomenul de non-complianță la tratamentul hormonal. Astfel, conform unui studiu anterior efectuat la Centrul de Oncologie Medicală pe un lot de 256 de paciente care erau sub tratament hormonal adjuvant în perioada 2001-2009, doar 71% dintre paciente au avut o complianță totală la tratament [12]. Dintre pacientele selectate în final pentru evaluarea calității vieții prin utilizarea chestionarelor EORTC-C30 și EORTC-BR23, s-au eliminat pacientele non-compliante.

În final, în studiu au rămas 222 paciente cu tratament adjuvant hormonal, dintre care, 115 paciente au fost tratate cu Tamoxifen (în stadiul II– 65 de paciente: 51 în premenopauză, 14 în postmenopauză și 50 de paciente în stadiul III: 45 în premenopauză și 5 în postmenopauză); al doilea lot a inclus un număr de 107 paciente (postmenopauză) dintre care: 33 de paciente au primit Exemestane (3 paciente în stadiul II și 30 în stadiul III), 60 paciente au primit Letrozole (9 paciente în stadiul II și 51 în stadiul III) și restul pacientelor au primit Anastrozol (toate în stadiul III de boală).

Chestionare EORTC-C30 și EORTC-BR23 au fost aplicate la toate pacientele la 1 lună de la inițierea tratamentului și după 2 ani de tratament.

Prelucrarea statistică a datelor a fost făcută folosind programul SPSS vs. 16.0. Pe baza chestionarelor, conform recomandărilor din manualul de utilizare au fost create niște scoruri brute și niște scoruri liniarizate, studiindu-se comportamentul acestora.

În cadrul prelucrării statistice a datelor obținute prin chestionarele de calitate a vieții s-a utilizat testul Wilcoxon pentru a releva dacă sunt diferențe semnificativ statistic între rezultatele la o lună și cele la 2 ani pentru pacientele tratate cu AINs.

Pentru compararea calității vieții în lotul pacientelor tratate cu Tamoxifen și în lotul pacientelor tratate cu AINs, s-a utilizat testul Kruskal-Wallis (1 lună vs. 2 ani de tratament).

Repartiția cazurilor investigate în funcție de terapie a fost următoarea (Tabel 1):

-107 cazuri au fost tratate cu inhibitori de aromatază nesteroidieni (AINs);

-114 paciente au fost tratate cu Tamoxifen (TMX).

**Tabel 1**  
**Repartiția cazurilor investigate – după terapie**

| Nr. crt. | Terapie administrată | Frecvența absolută (nr. cazuri) | Frecvența relativă (%) | Frecvența cumulată (%) |
|----------|----------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1.       | <b>AINs</b>          | 107                             | 48,42                  | 48,42                  |
| 2.       | <b>TMX</b>           | 114                             | 51,58                  | 100,0                  |
| 3.       | <b>Total</b>         | 221                             | 100,0                  |                        |

Se observă că majoritatea au fost pacientele tratate cu tamoxifen, aceasta explicându-se prin faptul că inhibitorii de aromatază sunt indicați numai în post-menopauză.

Distribuția cazurilor tratate cu AINs în funcție de tipul de tratament administrat este prezentată în Tabel 2.

**Tabel 2**  
**Repartiția cazurilor tratate cu AINs – după tipul de tratament administrat**

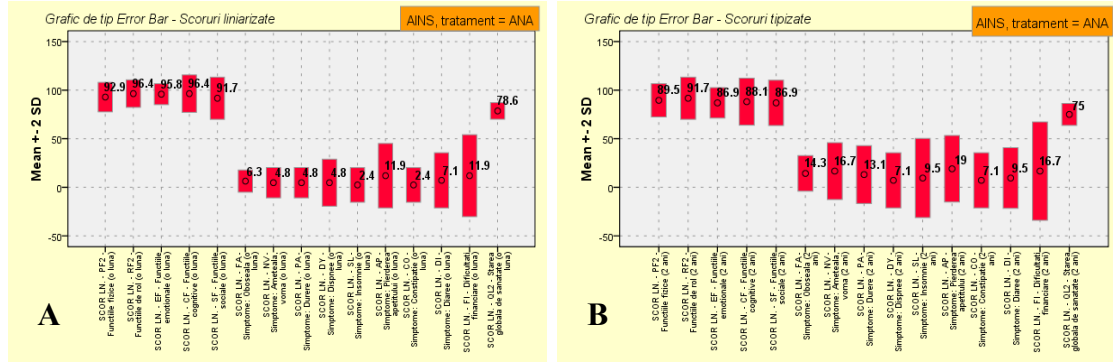
| Tip de tratament         | Frecvența absolută (nr. cazuri) | Frecvența procentuală (%) | Frecvența procentuală cumulată |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <b>Anastrozole (ANA)</b> | 14                              | 13,08                     | 13,08                          |
| <b>Exemestane (EX)</b>   | 33                              | 30,84                     | 43,92                          |
| <b>Letrozole (LET)</b>   | 60                              | 56,07                     | 100,00                         |
| <b>Total</b>             | 107                             | 100,00                    |                                |

Se observă că majoritatea pacientelor tratate cu AINs au primit Letrozole, procentul cel mai mic dintre paciente primind Anastrozole. Cu toate acestea loturile sunt comparabile.

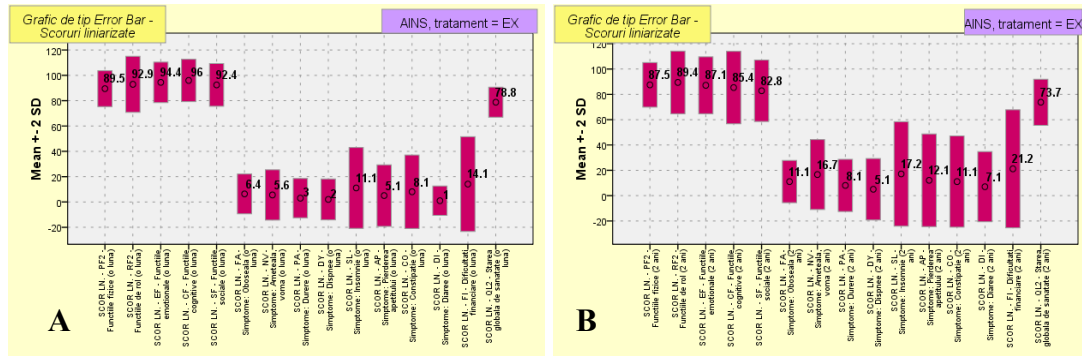
## REZULTATE

În cazul tratamentului cu anastrozol, există diferențe semnificativ statistic pentru toate scorurile standardizate ale chestionarelor, indicând o ușoară scădere a calității vieții după 2 ani de tratament, comparativ cu prima lună de tratament, în ceea ce privește starea globală de sănătate, cât mai ales în categoriile care reprezintă starea fizică (simptome ca amețeală, dispnee, pierderea apetitului, durere) și starea socială a pacientelor (Fig. 1).

În grupul tratat cu Exemestane se observă de asemenea o diferență semnificativ statistic în ceea ce privește starea globală de sănătate (1 lună comparativ cu 2 ani de tratament), precum și în categoriile care indică starea socială și starea fizică a pacienților (Fig. 2).

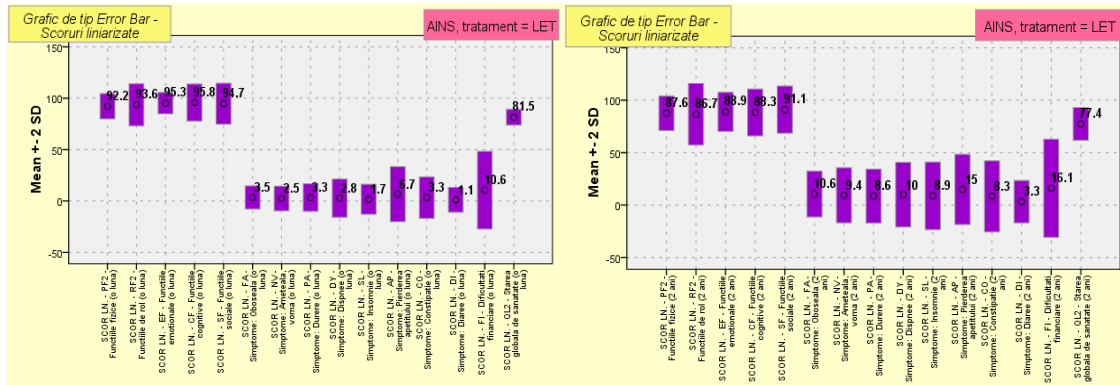


**Fig.1 Calitatea vieții pacienților cu cancer de sân tratate cu Anastrozole:**  
**A. după 1 lună de tratament**  
**B. după 2 ani de tratament**



**Fig.2 Calitatea vieții pacienților cu cancer de sân tratate cu Exemestane:**  
**A. după 1 lună de tratament**  
**B. după 2 ani de tratament**

Tratamentul cu Letrosol a fost de asemenea evaluat comparativ după 1 lună și după 2 ani de tratament (Fig. 3).



**Fig. 3 Calitatea vieții pacienților cu cancer de sân tratate cu Letrosol:**  
**A. după 1 lună de tratament**  
**B. după 2 ani de tratament**

Rezultatele scorurilor standardizate au relevat o scădere a statusului global de sănătate, mai ales prin afectarea semnificativă a parametrilor care determină statusul fizic al pacienților, mai ales durerea–artralgiei.

În ceea ce privește evaluarea comparativă a scorurilor standardizate calculate pentru tratamentul cu fiecare dintre cei trei inhibitori de aromatază (Letrozole, Anastrozole, Exemestane) la 1 lună s-a utilizat testul Kruskal-Wallis, care a relevat diferențe semnificativ statistic a calității vieții pacienților în ceea ce privește starea globală de sănătate, precum și unele simptome (insomnie, diaree) în detrimentul Letrozol-ului, urmat de Exemestane (Tabel 3).

**Tabel 3**  
**Analiza statistica pentru scorurile standardizate ale calității vieții după o lună de tratament cu letrosole/exemestane/anastrozole**

| Scor standardizat                              | TRATAMENT | N   | Media rangurilor | Statistica              | Valoarea calculată |
|--|-----------|-----|------------------|-------------------------|--------------------|
| SL - Simptome: Insomnie (o luna)               | ANA       | 14  | 50,32            | Chi-pătrat              | 14,673             |
|  | EX        | 33  | 64,33            | df (grade de libertate) | 2                  |
|  | LET       | 60  | 49,18            | Semnif. asimpt. (p)     | 0,001              |
|  | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| DI - Simptome: Diaree (o luna)                 | ANA       | 14  | 62,46            | Chi-pătrat              | 7,550              |
|  | EX        | 33  | 52,62            | df                      | 2                  |
|  | LET       | 60  | 52,78            | Semnif.asimpt. p        | 0,023              |
|  | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| QL2 - Starea globala de sanatate (o luna)      | ANA       | 14  | 41,86            | Chi-pătrat              | 9,549              |
|  | EX        | 33  | 47,30            | df                      | 2                  |
|  | LET       | 60  | 60,52            | Semnif.asimpt. p        | 0,008              |
|  | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| BRST - Efecte colaterale ale terapiei (o luna) | ANA       | 14  | 27,00            | Chi-pătrat              | 16,343             |
|  | EX        | 33  | 64,82            | df                      | 2                  |
|  | LET       | 60  | 54,35            | Semnif.asimpt. p        | 0,0001             |
|  | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |

În ceea ce privește compararea calității vieții între tratamentele cu Anastrozole, Exemestane și Letrozole după 2 ani de tratament, utilizând tot testul Kruskal-Wallis, s-a demonstrat de asemenea o scădere a frecvenței simptomatologiei (amețeală, grețuri, simptome la nivelul brațului) și în cazul tratamentului cu anastrozol, comparativ cu tratamentul cu letrozol (Tabel 4).

Dacă se compară scorurile standardizate (elementele) ale calității vieții la pacientele tratate cu Tamoxifen vs. AINs, variabilele semnificative statistic în favoarea tratamentului cu AINs sunt: funcțiile emoționale, imaginea corporală, funcțiile sexuale și simptome cum ar fi: insomnia, simptome la nivelul sânelui sau la nivelul brațului (Tabel 5).

După 2 ani de tratament, domeniile calității vieții la pacientele tratate cu AINs vs. Tamoxifen și care conferă un avantaj lotului tratat cu AINs sunt: funcțiile fizice, funcțiile de rol, funcțiile emoționale, funcțiile sexuale și simptome ca: oboseala, durerea, dispneea, simptome la nivelul brațului și la nivelul sânelui (Tabel 6).

În ceea ce privește funcțiile cognitive, nu există diferențe semnificative statistic între lotul care a primit tamoxifen comparativ cu lotul care a primit AINs.

Tabel 4

**Analiza statistica pentru scorurile standardizate ale calității vieții pacienților cu cancer de sân după doi ani de tratament cu letrozole/exemestane/anastrazole**

|   | TRATAMENT | N   | Media rangurilor | Statistica              | Valoarea calculată |
|---|-----------|-----|------------------|-------------------------|--------------------|
| SF - Funcțiile sociale (2 ani)                | ANA       | 14  | 57,36            | Chi-pătrat              | 10,661             |
|   | EX        | 33  | 66,33            | df                      | 2                  |
|   | LET       | 60  | 46,43            | Semnif.asimpt. <i>p</i> | 0,005              |
|   | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| NV - Simptome: Ameteala, voma (2 ani)         | ANA       | 14  | 62,61            | Chi-pătrat              | 8,016              |
|   | EX        | 33  | 62,98            | df                      | 2                  |
|   | LET       | 60  | 47,05            | Semnif.asimpt. <i>p</i> | 0,018              |
|   | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| BRST - Efecte colaterale ale terapiei (2 ani) | ANA       | 14  | 33,57            | Chi-pătrat              | 13,331             |
|   | EX        | 33  | 67,36            | df                      | 2                  |
|   | LET       | 60  | 51,42            | Semnif.asimpt. <i>p</i> | 0,001              |
|   | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |
| BRAS - Simptome la nivelul bratului (2 ani)   | ANA       | 14  | 50,14            | Chi-pătrat              | 7,556              |
|   | EX        | 33  | 65,48            | df                      | 2                  |
|   | LET       | 60  | 48,58            | Semnif.asimpt. <i>p</i> | 0,023              |
|   | Total     | 107 |                  |                         | SS                 |

Tabel 5

**Analiza statistica pentru domeniile semnificative ale calității vieții la pacientele cu cancer de sân tratate cu Tamoxifen vs. AINs- după 1 luna de tratament**

|  | LOT   | N   | Media rangurilor | Suma rangurilor | Statistica               | Valoarea calculată |
|--|-------|-----|------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|
| SF - Funcțiile sociale (o luna)                | AINS  | 107 | 102,76           | 10995,00        | Mann-Whitney U           | 5217,000           |
|  | TMX   | 114 | 118,74           | 13536,00        | Wilcoxon W               | 10995,000          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,032; SS          |
| SL - Simptome: Insomnie (o luna)               | AINS  | 107 | 103,49           | 11073,50        | Mann-Whitney U           | 5295,500           |
|  | TMX   | 114 | 118,05           | 13457,50        | Wilcoxon W               | 11073,500          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,016; SS          |
| BRBI - Imaginea corporala (o luna)             | AINS  | 107 | 96,80            | 10358,00        | Mann-Whitney U           | 4580,000           |
|  | TMX   | 114 | 124,32           | 14173,00        | Wilcoxon W               | 10358,000          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,001; SS          |
| BRSEF - Funcțiile sexuale (o luna)             | AINS  | 107 | 95,94            | 10265,50        | Mann-Whitney U           | 4487,500           |
|  | TMX   | 114 | 125,14           | 14265,50        | Wilcoxon W               | 10265,500          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,0001; SS         |
| BRST - Efecte colaterale ale terapiei (o luna) | AINS  | 107 | 95,51            | 10220,00        | Mann-Whitney U           | 4442,000           |
|  | TMX   | 114 | 125,54           | 14311,00        | Wilcoxon W               | 10220,000          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,0001; SS         |
| BRBS - Simptome la nivelul sanului (o luna)    | AINS  | 107 | 96,23            | 10297,00        | Mann-Whitney U           | 4519,000           |
|  | TMX   | 114 | 124,86           | 14234,00        | Wilcoxon W               | 10297,000          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,0001; SS         |
| BRAS - Simptome la nivelul bratului (o luna)   | AINS  | 107 | 99,13            | 10606,50        | Mann-Whitney U           | 4828,500           |
|  | TMX   | 114 | 122,14           | 13924,50        | Wilcoxon W               | 10606,500          |
|  | Total | 221 |                  |                 | Semnif. asimpt. <i>p</i> | 0,004; SS          |

Starea globală de sănătate, ca indicator final al chestionarelor EORTC, nu a fost de asemenea semnificativ diferită în cele două loturi (tamoxifen vs. AINs), atât după o lună de tratament, cât și după doi ani de tratament.

**Tabel 6**  
**Compararea domeniilor calității vieții la 2 ani de tratament cu Tamoxifen vs. AINs**

|   | LOT   | N   | Media rangurilor | Suma rangurilor | Statistica                    | Valoarea calculată   |
|---|-------|-----|------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------|
| PF2 - Funcțiile fizice (2 ani)                | AINS  | 107 | 89,64            | 9591,00         | Mann-Whitney U                | 3813,000             |
|   | TMX   | 114 | 131,05           | 14940,00        | Wilcoxon W                    | 9591,000             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -4,916<br>0,0001; SS |
| SF - Funcțiile sociale (2 ani)                | AINS  | 107 | 99,02            | 10595,00        | Mann-Whitney U                | 4817,000             |
|   | TMX   | 114 | 122,25           | 13936,00        | Wilcoxon W                    | 10595,000            |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -2,876<br>0,004; SS  |
| FA - Simptome: Oboseala (2 ani)               | AINS  | 107 | 102,61           | 10979,50        | Mann-Whitney U                | 5201,500             |
|   | TMX   | 114 | 118,87           | 13551,50        | Wilcoxon W                    | 10979,500            |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -1,974<br>0,048; SS  |
| PA - Simptome: Durere (2 ani)                 | AINS  | 107 | 102,66           | 10984,50        | Mann-Whitney U                | 5206,500             |
|   | TMX   | 114 | 118,83           | 13546,50        | Wilcoxon W                    | 10984,500            |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -2,075<br>0,038; SS  |
| DY - Simptome: Dispnee (2 ani)                | AINS  | 107 | 101,39           | 10849,00        | Mann-Whitney U                | 5071,000             |
|   | TMX   | 114 | 120,02           | 13682,00        | Wilcoxon W                    | 10849,000            |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -2,658<br>0,008; SS  |
| BRBI - Imaginea corporala (2 ani)             | AINS  | 107 | 83,26            | 8908,50         | Mann-Whitney U                | 3130,500             |
|   | TMX   | 114 | 137,04           | 15622,50        | Wilcoxon W                    | 8908,500             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -6,380<br>0,0001; SS |
| BRSEF - Funcțiile sexuale (2 ani)             | AINS  | 107 | 89,06            | 9529,00         | Mann-Whitney U                | 3751,000             |
|   | TMX   | 114 | 131,60           | 15002,00        | Wilcoxon W                    | 9529,000             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -5,169<br>0,0001; SS |
| BRST - Efecte colaterale ale terapiei (2 ani) | AINS  | 107 | 78,26            | 8374,00         | Mann-Whitney U                | 2596,000             |
|   | TMX   | 114 | 141,73           | 16157,00        | Wilcoxon W                    | 8374,000             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -7,466<br>0,0001; SS |
| BRBS - Simptome la nivelul sanului (2 ani)    | AINS  | 107 | 89,15            | 9539,00         | Mann-Whitney U                | 3761,000             |
|   | TMX   | 114 | 131,51           | 14992,00        | Wilcoxon W                    | 9539,000             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -5,097<br>0,0001; SS |
| BRAS - Simptome la nivelul bratului (2 ani)   | AINS  | 107 | 87,90            | 9405,50         | Mann-Whitney U                | 3627,500             |
|   | TMX   | 114 | 132,68           | 15125,50        | Wilcoxon W                    | 9405,500             |
|   | Total | 221 |                  |                 | Z<br>Semnif. asimpt. <i>p</i> | -5,388<br>0,0001; SS |

## DISCUȚII

Tratamentul endocrin în cancerul mamar este în general un tratament bine suportat, care prezintă efecte secundare de intensitate medie, tolerate de majoritatea pacientelor. Cu toate acestea, la unele paciente aceste efecte secundare sunt de intensitate crescută, care provoacă o alterare a calității vieții și în consecință, manifestări de non-complianță [12].

Măsurarea calității vieții este din ce în ce mai des încorporată în trialurile randomizate care evaluează tratamentele cancerului mamar. Astfel evaluarea calității vieții devine din ce în ce mai mult un scop final al studiilor actuale, alături de “supraviețuirea globală”, “intervalul liber de boală” sau “evaluarea toxicității” [13]. În 1993, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definea calitatea vieții drept o percepție individuală a poziției persoanei respective în viața zilnică, în contextul de cultură și valori ale sistemului unde trăiește persoana respectivă și în relație cu țelurile, așteptările, standardele și îngrijorările persoanei respective, reprezentând o împletire între sănătatea fizică, statusul psihologic, nivelul de independență și relațiile sociale.

În studiile publicate până în prezent, în general comparația dintre AINs și Tamoxifen arată o calitate a vieții asemănătoare după ambele tratamente. Astfel, studiul Intergroup care compară calitatea vieții în timpul tratamentului cu tamoxifen vs. exemestane, utilizându-se scala de măsurare a calității vieții FACT cu subscala pentru efecte endocrine (ES), arată un nivel echivalent al simptomelor endocrine în ambele loturi [14]. De asemenea, studiul ATAC, care compară calitatea vieții după tamoxifen vs. anastrozole pe un lot de 1021 de paciente, utilizându-se de asemenea chestionarul FACT-B cu subscala ES, a demonstrat o echivalență a nivelului calității vieții atât pentru lotul cu tamoxifen, cât și pentru lotul cu anastrozole [15]. Studiul NCIC CTG Intergroup Trial MA.17 efectuat de Institutul Național de Cancer din Canada, care a comparat 5187 paciente cu media de vârstă de 65 de ani care au primit 5 ani tratament cu tamoxifen apoi placebo sau letrozole, a relevat o calitate a vieții echivalentă în lotul cu letrozole comparativ cu lotul cu placebo [16]. Aceleași concluzii au rezultat și în cazul studiului BIG 1-98 Collaborative Group [17]. Un studiu danez pe 299 de paciente cu cancer mamar care a încercat o evaluare a funcțiilor cognitive ale tratamentelor hormonale, a arătat o ușoară scădere a memoriei verbale și a funcțiilor executive la pacientele care au primit Tamoxifen, comparativ cu loturile cu placebo sau exemestane, care nu au înregistrat scăderi ale funcțiilor cognitive [18].

Compararea tratamentelor hormonale din punct de vedere al nivelului calității vieții devine astfel la fel de importantă ca și alți indicatori de supraviețuire [19,20].

În studiul actual, prin compararea loturilor care au primit cei trei inhibitori de aromatază a avut drept rezultat o scădere a calității vieții pe toate cele trei loturi după 2 ani de tratament comparativ cu evaluarea după 1 lună de tratament, situație relevată și de alte studii. Această scădere a calității vieții se întâlnește în ceea ce privește statusul de sănătate globală precum și funcțiile fizice. O particularitate în cazul funcțiilor fizice îl reprezintă durerea, care în cazul inhibitorilor de aromatază este reprezentată îndeosebi de artralgiile. Acest simptom este des întâlnit la pacientele aflate în tratament și este una din cauzele de non-complianță.

În cazul comparației între cele trei tipuri de tratament cu inhibitori de aromatază, se remarcă un status global de sănătate mai bun în cazul tratamentului cu anastrozole comparativ cu exemestane-ul, cel mai scăzut fiind în cazul tratamentului cu letrozole. Alte simptome (insomnie, diaree) au aceeași exprimare ca și statusul global de sănătate.



În ceea ce privește restul funcțiilor evaluate (cognitivă, emoțională, sexuală, alte simptome fizice inclusiv artralgiile) nu au fost înregistrate diferențe între cele trei tipuri de tratamente. De remarcat totuși faptul că numărul de cazuri care au primit anastrozole este relativ mic.

Evaluarea calității vieții comparativ la cele două loturi de paciente care au primit tamoxifen și care au primit inhibitori de aromatază după 1 lună de tratament, a evidențiat în cazul unor variabile (funcțiile emoționale, imaginea corporală, funcțiile sexuale și simptome cum ar fi: insomnia, simptome la nivelul sânelui sau la nivelul brațului) diferențe semnificative statistic în favoarea tratamentului cu AINs. După 2 ani de tratament, se observă diferențe în favoarea tratamentului cu AINs în privința mai multor domenii (funcțiile fizice, funcțiile de rol, funcțiile emoționale, funcțiile sexuale și simptome ca: oboseala, durerea, dispneea, simptome la nivelul brațului și la nivelul sânelui).

## CONCLUZII

Rezultatele obținute prin evaluarea tratamentelor cu anastrozol, exemestane, letrozole și tamoxifen nu au arătat diferențe ale calității vieții în ceea ce privește tratamentul cu inhibitori de aromatază nesteroidieni, comparativ cu tratamentul cu Tamoxifen. În același timp este necesară continuarea evaluării acestor tratamente pe loturi mai mari de pacienți.

## BIBLIOGRAFIE

1. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(23): 3784-3796.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005, 365(9472):1687-1717.
3. Analysis at Eight Years by 'Nolvadex' Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer*. 1988; 57: 608-611.
4. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320(8): 479-484.
5. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987; 2(8552):171-175.
6. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(6): 456-462.
7. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
8. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18(11):937-947.
9. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol*. 2003; 30(6): 763-775.
10. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, Newcomb PA, Chappell RJ. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(20): 1534-1539.

11. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2431–2442.
12. Volovat C, Lupascu C, Volovat S, Zbranca E. Non-adherence to adjuvant hormonal treatment in early breast cancer. *J. Chir.* 2010; 6(3): 275-280.
13. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Théberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001–2009). *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(3): 178-231.
14. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, Coombes RC, Hall E. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6): 910-917.
15. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60–62.
16. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, Whelan TJ, Palmer MJ, Piccart MJ, Shepherd LE, Pritchard KI, He Z, Goss PE. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12): 1956-1964.
17. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):766–776.
18. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, Huizenga HM, Nortier JW, van de Velde CJ, van Dam FS, Schagen SB. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(8): 1294-1300.
19. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 509–518.
20. Sehdev S, Martin G, Sideris L, Lam W, Brisson S. Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Curr Oncol.* 2009; 16(suppl. 2): S14-23.