

Cancerul Mamar

Material informativ realizat de Dr. Maria Cîrciumaru, medic specialist oncologie-Secția Oncologie a Spitalului Județean de Urgență Târgu-Jiu

Epidemiologie

Cancerul de san este cea mai frecventa malignitate la femei reprezentand între 20% și 32% din toate cancerurile. S-a estimat ca determina 16% – 18% din toate decesele prin cancer, constituind a doua cauza de deces, prima cauza de deces la femei fiind cancerul pulmonar cu 26%.

Incidenta cea mai crescuta este observata in America de Nord, in timp ce riscul cel mai mic de cancer al sanului este observat in Asia și Africa. Riscul pe viata pentru o femeie de a dezvolta cancer al sanului este de 1 din 7, cu consecinte importante asupra vietii persoanei respective, familiei și prietenilor ei.

Cancerul sanului pe Glob

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer diagnosticat la nivel mondial și este principala cauză a decesului cauzat de cancer la femei.

Incidenta cancerului sanului pe glob creste in fiecare an și este responsabil pentru aproximativ 23% din toate cazurile noi de cancer la femei.

La nivel mondial, în anul 2018 au existat aproximativ 2,1 milioane de cazuri de cancer mamar recent diagnosticat, reprezentând aproape unul din patru cazuri de cancer în rândul femeilor, iar 630 000 au decedat din aceasta boala.

Cancerul sanului este a doua cauza de cancer printre femeile din SUA, justificand aproape 1 din 3 canceruri diagnosticate. ASCO estimează că 249.260 de americani vor fi diagnosticați cu cancer de sân invaziv și 40.890 vor muri de boală în Statele Unite în 2016.

Cancerul sanului in Europa

Riscul pe viata de a dezvolta cancer al sanului pentru femeile din Europa este de 1 din 10.

Incidenta cancerului de san in Europa creste in fiecare an și este responsabil pentru aproape 30% din toate cazurile noi.

În 2018, numărul prevăzut de noi canceruri de sân în 28 de țări ale Uniunii Europene (UE) a fost de 404 920, cu o incidență anuală ajustată cu vârsta a cancerului de sân de 144,9/100 000 și a mortalității de 32,9/100 000, cu 98 755 de decese prognozate. Incidența cancerului de sân a crescut de la introducerea screeningului mamografiei și continuă să crească odată cu îmbătrânirea populației.

În majoritatea țărilor occidentale, rata mortalității a scăzut în ultimii ani, în special în grupele de vârstă mai tinere, din cauza tratamentului îmbunătățit și depistării timpurii. Cu toate acestea, cancerul sanului este încă principala cauză a deceselor cauzate de cancer la femei în Europa și în întreaga lume, deși mortalitatea prin cancerul pulmonar la femei depășește mortalitatea prin cancer mamar în unele țări.

Cancerul sanului In Romania
In Romania la femei incidenta(ASR) estimata pentru cancerul de san in anul 2018 a fost de 51,6/100.000 populatie, reprezentand 11,4% din toate cancerurile. Mortalitatea(ASR) estimata la femei pentru anul 2018 a fost de 14,6/100.000 populatie, reprezentand 6,7% din toate decesele prin cancer.

Factori de risc

75% din pacientele cu cancer de san nu au nici un factor de risc.

Cei mai importanți factori de risc includ:

- -genul feminin
- -varsta inaintata a pacientei
- -predispoziția genetică,
- -expunerea la estrogeni [endogeni și exogeni, inclusiv terapia de substituție hormonală pe termen lung (HRT)],
- -radiații ionizante,
- – paritate scăzută,
- -densitate mare a sânilor
- -istoric de hiperplazie atipică.
- -dieta în stil occidental, obezitatea și consumul de alcool contribuie, de asemenea, la creșterea incidenței cancerului de sân

Cancerul de sân la bărbați este rar, contribuind la 1% din cazuri. Factorii majori de risc includ:

- – tulburări clinice care prezintă dezechilibre hormonale (în special ginecomastia și ciroza),
- -expunerea la radiații,
- -istoric familial pozitiv,
- -predispoziția genetică

Cu toate acestea, cu excepția sexului feminin și creșterea vârstei pacientului, acești factori de risc sunt asociați cu doar o minoritate de cancer de sân.

1. **Factori cu risc scăzut** pentru cancerul sanului (risc relativ de 1,2 –1,5 mai mare fata de normal)
 - nuliparitate (fara nasteri)
 - varsta >30 de ani la prima sarcina
 - aparitia menarhei (prima menstruatie) la <11 ani
 - instalarea menopauzei la >55 ani

- consumul de alcool creste riscul cancerului de san. Pentru fiecare 10g/zi de alcool creste riscul cu 10%
- dieta(consumul de carne rosie poate creste riscul aparitiei cancerului de san. Totusi alte studii nu au evidentiat o corelatie intre consumul de carne sau preparate de carne si cancerul sanului. Asocierea cu consumul de grasimi, fructe si vegetale este slaba.
- terapia de inlocuire hormonala utilizata pe termen lung
- nivel socio-economic inalt
- Istoric personal de cancer ovarian, endometrial, colonic

2.Factori cu risc mediu (risc relativ de 2-4 ori mai mare decat normalul).

1. Femeile cu Istoric familial de cancer al sanului la rudele de gradul 1 (mama, fiica, sora) prezinta un risc relativ de 1,7 fata de normal, iar daca boala a debutat premenopauzal riscul este de 3 ori mai mare fata de normal.
2. Varsta mai mare de 40 de ani.
Incidenta cancerului de san este de :
la 30-34 ani de 24,4 la 100.000 de femei,
la 45-49 de ani incidenta este de 195,7 la 100.000 de femei,
la 60-64 ani incidenta este de 347 la 100.000 de femei,
la 70-74 de ani incidenta este de 455 la 100.000 de femei.
3. Istoric personal de cancer de san. Femeile cu cancer de san au un risc de aparitie al unui nou cancer de san de 1% pe an.
4. Hiperplazia ductala sau lobulara fara atipie
5. Paritatea. Femeile nulipare sau care au nascut primul copil dupa varsta de 30 de ani au un risc de 3-4 ori mai mare decat femeile care au nascut înainte de 18 ani.
6. Densitate mamografica ce ocupa >50% din volumul sanului.

3.Factori cu risc crescut (o crestere a riscului relativ >4 ori fata de normal).

1. Cancerul sanului ereditar reprezinta 5-8% din toate cazurile. Mutatii la nivelul genelor B.R.C.A- 1 si B.R.C.A- 2 se asociaza cu un risc crescut pentru aparitia cancerului de san, cancerului ovarian, cancerului pancreatic.

O femeie cu mutatia genei B.R.C.A-1 are un risc pe viata de aparitie a cancerului sanului de 56-85% si de 15%-45% de a dezvolta cancer ovarian.

La femeile cu mutatii ale genei B.R.C.A-2 riscul pe viata de aparitie a cancerului sanului este mai mic de 60% la 70 de ani si de 10% pentru cancerul ovarian.

Barbatii cu mutatii ale genei B.R.C.A-2 au un risc pe viata de a dezvolta cancer de san de 6,5%.

Testarea genetica se indica la:

- persoanele cu cancer de san sau ovar cu 2 rude gradul 1 sau 2 cu cancer de san sau ovar.
- persoanele cu cancer de san sau ovar cu 1 ruda de gradul 1 sau 2 la care cancerule

de san sau ovar au aparut înainte de 45 ani.

- persoanele cu cancer de san sau ovar premenopauzal, cu cancere multiple.
- rudele persoanelor cu cancer de san sau ovar cu mutatii ale genelor B.R.C.A.

Screening inseamna utilizarea testelor sau examenarilor la persoane asimptomatice pentru a identifica boala intr-un stadiu incipient (inainte de a devenii clinic aparenta) cu scopul de a reduce riscul decesului, sau complicatiilor tratamentului. Singura metoda eficienta dovedita in screeningul cancerului sanului este mamografia.

Exista dovezi suficiente pentru eficacitatea screeningului prin mamografie la femeile cu varsta intre 50-69 ani, si dovezi limitate pentru eficacitatea ei la femeile cu varsta intre 40-49 ani.

Nu exista beneficiu pentru femeile cu varsta <40 ani sau >69 ani. Nu exista nici-o dovada ca screeningul prin examenul clinic al sanului sau autoexaminarea sanului pot reduce mortalitatea determinata de cancerul sanului.

Recomandarile Societatii Americane de Cancer pentru detectarea incipienta a cancerului la persoanele asimptomatice:

Se face prin examenul clinic al sanului, autoexaminarea sanului si mamografia, care sunt complementare.

1. Screening-ul pentru pacientele cu risc mediu(fara factori de risc crescut), se face anual, începând de la varsta de 40 ani. Nu exista limita superioara. La femeile ≥ 40 de ani se recomanda examenul clinic al sanului si mamografia anual, iar autoexaminarea sanului lunar.
2. La pacientele cu risc crescut se începe cu 10 ani anterior varstei la care a aparut cancerul de san la ruda de gradul I. Astfel o femeie a carei mama a avut cancer al sanului la 45 ani va face examen clinic bianual si mamografie anual începând cu varsta de 35 ani.
3. La femeile cu mutatii ale genelor B.R.C.A screening-ul se începe de la 20 de ani prin examen clinic la 6 luni si mamografie anual începând de la 25 de ani. La aceste paciente se mai recomanda examen genital, ultrasonografie transvaginala si CA-125 de 2 ori pe an începând cu varsta de 25-35 ani.

Uniunea Europeana

In UE se recomandă mammographia in mod regulat la femeile cu vârsta cuprinsă între 50-69 ani. Există controverse și nici un consens în ceea ce privește rolul screening-ului la femeile cu vârsta cuprinsă între 40-49 ani, sau pentru utilizarea ecografiei mamare.

La femeile cu cancer de san familial, cu sau fara mutatii BRCA dovedite, screening-ul anual cu imagistica prin rezonanta magnetica (IRM) a sanului, in asociere cu mamografie, poate detecta boala intr-un stadiu mai favorabil comparativ numai cu mamografia. Cu toate acestea, nu se cunoaste dacă

mortalitatea prin cancer mamar este redusa. Se recomandă RMN-ul anual, concomitent sau alternativ la fiecare 6 luni, cu mamografie, incepand cu 10 ani anterior cazului cu cea mai mica varsta din familie. Nu exista niciun consens privind utilizarea ecografiei mamare.

Recomandări ESMO

-Mamografie regulată (anuală sau la fiecare 2 ani) este recomandată la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani.

-Mamografie regulată poate fi făcută și la femeile cu vârste cuprinse între 40 și 49 și 70-74 ani, deși dovezile pentru beneficii sunt mai puțin stabilite.

-La femeile cu antecedente familiale puternice de cancer de sân, cu sau fără mutații BRCA dovedite, se recomandă RMN anual și mamografie anuală (concomitentă sau alternativă).

– Nu există un consens pentru utilizarea ultrasonografiei mamare

Preventia

O modalitate eficienta de a reduce mortalitatea prin cancer al sanului este prin chemopreventia. Eficacitatea Tamoxifenului in reducerea mortalitatii prin cancer al sanului a fost dovedita de cateva trialuri clinice si este cel mai eficient la pacientele cu receptori hormonali estrogenici pozitivi. Tamoxifenul de asemenea previne aparitia cancerului de san invaziv la femeile diagnosticate cu carcinom ductal in situ (DCIS).

Anatomie Patologica

Carcinomul sanului poate fi grosier divizat in doua categorii: carcinomul ductal infiltrativ (obisnuit, fara alta specificatie, NOS) si carcinoamele de tip special. Carcinomul ductal infiltrativ reprezinta 75-85% din cancerele sanului si de obicei nu este suplimentar subclasificat. Pentru carcinomul ductal invaziv, marimea tumorală si gradul histologic sunt variabilele patologice cele mai importante. Carcinomul lobular invaziv reprezinta 10-15% din cancerele sanului. Este de obicei considerat impreuna cu carcinomul ductal invaziv datorita similitudinii in prognostic, comportament biologic si tratament.

Carcinoamele ductale invazive includ variante neobișnuite de cancer de sân, cum ar fi carcinoamele mucinoase, adenoid-chistice și tubulare, care au istorii naturale deosebit de favorabile.

Carcinoamele de tip special, care includ carcinomul tubular, mucinos, medular si papilar sunt asociate cu un prognostic favorabil comparativ cu carcinomul ductal invaziv. In general aceste tipuri histologice speciale au o frecventa mai scazuta a metastazelor ganglionare si o supravietuire ameliorata.

Carcinomul ductal si lobular mixt ca si carcinomul metaplastic sunt gradate histologic in functie de componenta ductala iar tratamentul este bazat pe aceasta gradare histologica. Componenta mixta sau metaplastica nu altereaza prognosticul.

Caracteristicile histologice nefavorabile ale unei tumori sunt reprezentate de:

- invazia angiolimfatica,
- gradul nuclear inalt,
- gradul histologic inalt si
- supraexpresia HER-2/neu.

Tipuri histologice favorabile (au un prognostic mai bun ca celelalte forme de carcinom invaziv) sunt considerate urmatoarele tipuri histologice:

- carcinomul medular tipic
- carcinom mucinos
- carcinom papilar
- carcinom tubular
- carcinom adenochistic

Determinarea receptorilor estrogenici(RE) si progesteronici(RP) sunt proceduri stabilite in rutina managementului pacientelor cu cancer al sanului si sunt considerate parte esentiala a evaluarii tumorilor de san nou diagnosticate. Totusi aceste determinari sunt in principal utilizate ca predictorii ai raspunsului la terapie si la tratamentul hormonal adjuvant. Metoda preferata pentru determinarea RE si RP este cea imunohistochimica .

Se considera valori scazute ale receptorilor estrogenici atunci cind receptori estrogenici(RE) au valori mai mici de 5%. Pentru receptorii progesteronici(PR) limita(cut-point) dintre valorile “low” si “high” a fost stabilita la $\geq 20\%$ si care a corespuns cel mai bine subtipului Luminal A.

Expresia inalta a RE s-a asociat cu un beneficiu mai mic de la administrarea chimioterapiei.

c-erbB-2(HER2/neu) Gena c-erbB-(HER2/neu) este situata pe cromozomul 17 si codifica o glicoproteina membranara, receptorul factorului de crestere. 20%-30% din cancerile sanului au amplificarea genei c-erbB-2 si supraexpresia proteinei membranare. Astfel de cazuri pot fi detectate prin hibridizare in situ in fluorescenta(FISH), care arata un numar crescut de copii genice, sau prin imunohistochimie, prin care supraexpresia proteinei este evidentiata prin colorarea puternica a membranei.

HER-2/neu este considerata supraexprimata daca rezultatul la imunohistochimie este 3+ (cand $>10\%$ din celulele maligne au membrana complet colorata) sau pozitiva prin tehnica FISH (pozitiva daca numarul copiilor genelor HER 2 ≥ 6 sau raportul HER2/cromozom 17 este ≥ 2). (Un rezultat la imunohistochimie de 2+ trebuie confirmat prin tehnica FISH.

Ki67(MIB-1) Ki67 este o proteina nucleara ce se gaseste in faza G1 a ciclului

celular și este considerată un marker util al proliferării celulare. Multe studii au găsit o relație între procentul celulelor KI67 pozitive și evoluția clinică. Aceste studii sugerează că măsurarea expresiei KI67 poate fi utilă în stratificarea pacienților în două grupe, cu prognostic bun și cu prognostic prost. Anticorpul monoclonal MIB-1 recunoaște KI67 și poate fi folosit pe piesele fixate în formalină și incluse în parafină. Limita (cut-point) dintre valorile KI67 “high” și “low” variază între laboratoare dar o **valoare < 14%** (low) s-a corelat cel mai bine cu definiția expresiei genice a subtipului Luminal A. Ghidul ESMO consideră valoare mare Ki-67 > 30%.

Exista mai multe modalități de evaluare multigenică, cele mai utilizate fiind patru:

- **-Oncotype DX (21- RS gene)**
- **-Prosigna**
- **-Endopredict**
- **-MammaPrint (evaluează 70 de gene)**

Primele trei teste sunt utilizate numai pentru cancerul de sân incipient cu RH pozitivi.

Oncotype DX, este un test de diagnostic comercial care estimează riscul de reapariție a bolii la femeile cu cancer de sân incipient cu receptori estrogenici pozitivi (ER) (semnificație prognostică). Există dovezi în curs de dezvoltare că astfel de teste pot furniza, de asemenea, informații cu privire la beneficiile probabile de la chimioterapie (semnificație predictivă).

Oncotype DX analizează un grup de 21 de gene în cadrul unei tumori pentru a stabili un Scor de Recurență. Scorul de Recurență este un număr între 0 și 100, care corespunde la o probabilitate specifică de reapariție a cancerului de sân în termen de 10 ani de la diagnosticul inițial, deși scorul nu este validat.

Testul a fost dezvoltat inițial pentru femeile cu *stadiu incipient de cancer de sân invaziv, cu ER +, cu ganglioni limfatici ce nu contin celule tumorale (ganglioni negativi)*. De obicei, în aceste cazuri, tratamentul cu terapia antihormonală, cum ar fi tamoxifen sau inhibitori de aromataza, este planificat, iar testul poate ajuta dacă chimioterapia trebuie sau nu adăugată la tratamentul antihormonal.

Testul Oncotype DX clasifică cancerul mamar în 3 grupe de risc de recurență: cu risc scăzut (< 26), cu risc intermediar (26-31) și cu risc crescut (> 31).

-risc de recurență redus < 26: se recomandă terapie endocrină adjuvantă

-risc de recurență intermediar 26-30: se recomandă terapie endocrină adjuvantă sau chimioterapie adjuvantă urmată de terapie endocrină adjuvantă

-risc de recurență crescut ≥ 31 : se recomandă chimioterapie adjuvantă urmată de terapie endocrină adjuvantă

În țările în care evaluarea multi-genică este disponibilă, în practica clinică decizia asupra includerii chimioterapiei în tratamentul pacienților cu RE pozitiv, HER2 negativ, se bazează pe aceasta.

O problemă nerezolvată este nivelul RS de la care se justifică administrarea chimioterapiei. Numai valorile RS mari (>31) s-au asociat cu beneficiu de la administrarea chimioterapiei. Pentru multe țări costul acestor evaluări genice este prohibitiv.

MammaPrint este un test de diagnostic pentru a evalua riscul unei tumori de sân de a metastaza. Acest lucru ajută medicii de a determina dacă sau nu un pacient va beneficia de chimioterapie. Acesta analiză utilizează parafină sau țesut proaspăt pentru analiza microarray.

Testul este recomandat la *pacientele de toate vârstele, cu cancer de sân cu ganglioni negativi (sau pozitivi pînă la 3 ganglioni), ER pozitiv sau ER negativ, Her2 neu negative, cu tumori mai mici de 5 cm.* Scorul de recurență le clasifică în 2 grupe, cu risc scăzut și cu risc crescut.

70-gene (MammaPrint) (pentru ganglioni limfatici negativi și 1-3 ganglioni limfatici pozitivi) are valoare prognostică iar valoarea predictivă nu este încă determinată (categoria 1)

Risc de recidivă (RR) scăzut sau înalt

Cu o monitorizare mediană de 5 ani, la pacienții cu risc clinic ridicat și risc genomic scăzut, rata de supraviețuire fără metastaze la distanță în acest grup a fost de 94,7% printre cei care nu au primit chimioterapie adjuvantă. În rândul pacienților cu 1-3 ganglioni pozitivi, ratele de supraviețuire fără metastaze la distanță au fost de 96,3% la cei care au primit chimioterapie adjuvantă față de 95,6% la cei care nu au primit chimioterapia adjuvantă. Prin urmare, beneficiul suplimentar al chimioterapiei adjuvante poate fi mic în acest grup.

Nu sunt recomandate testele genomice pentru pacienți cu:

- tumori clinicopatologice cu risc scăzut (pT1a, pT1b, G1, ER high, pN0); și / sau
- pacienți cu comorbidități care nu sunt candidați pentru ChT adjuvant; și / sau
- tipuri speciale de cancer de sân luminal-like, cum ar fi carcinom papilar încapsulat și carcinom papilar solid cu grad scăzut și carcinom tubular invaziv pot fi tratate doar cu tratament locoregional, cu prognostic excelent;

-1-3 ganglioni implicați care coexistă cu mulți alți factori cu risc ridicat (tumora >2 cm dar <5cm, invazie angiolimfatică extinsă, G3, Ki67 >20%, Her 2 pozitiv, vârsta <35 ani) sau cu 4 ganglioni pozitivi pentru care chimioterapia adjuvantă este indicată.

Markeri tumorali ACE și CA 15-3 atunci când sunt crescuți sunt utili în aprecierea răspunsului terapeutic în boala avansată. ACE este crescut la 50-80% din paciențele cu cancer de sân metastatic iar CA 15-3 este crescut la 60-90% din

pacientele cu metastaze. Acești markeri tumorali nu sunt utili pentru screeningul metastazelor la pacientele cu cancer al sânelui.

Semne și simptome

1. Tumora la nivelul sânelui este prezentă la 70-90% din pacientele cu cancer. Numai 20% din cancerurile sânelui sunt nepalpabile
2. Durere la 5%, retractia mamelonului și a tegumentului la 5%, scurgere mamelonară la 2%, mărirea sânelui la 1% și eroziuni sau cruste ale mamelonului în 1% (Boala Paget).
3. Metastazele ganglionare axilare sunt prezente la 55%-70% din pacientele care se prezintă cu masă tumorală palpabilă. La 40% din pacientele cu axilă clinic normală s-a demonstrat histopatologic prezența metastazelor ganglionare.
4. Mărirea tumorală este asociată cu prezența metastazelor ganglionare:

Metode de diagnostic

1. **Examenul clinic:** identifică leziunea care poate fi clinic benignă sau clinic malignă. În 20% din cazuri este nepalpabilă.

Imagistica include mamografia bilaterală și ultrasonografia sânelui și ganglionilor limfatici regionali. Un RMN al sânelui nu este de rutină recomandat, dar trebuie luat în considerare în anumite cazuri.

2. Mamografia are o specificitate de 60-75% și o sensibilitate de 85-95%. Deși valoarea mamografiei poate fi utilă în evaluarea unei mase palpabile, importanța reală în această situație este evaluarea restului sânelui și a sânelui contralateral. Carcinoamele sânelui pot fi evidențiate radiologic în 45% din cazuri înainte de a fi palpabile.

O mamografie poate fi negativă în 15% din cazuri în următoarele circumstanțe: carcinom lobular, sani „densi”, o leziune la periferia extremă a sânelui, pacienta tină, san lactant. Colegiul American de Radiologie a propus sistemul BI-RADS pentru raportarea datelor mamografice după cum urmează:

- Categoria 1: Negativă
- Categoria 2: Benignă
- Categoria 3: Probabil benignă. Datele au o mare probabilitate de a fi benigne dar pentru a estima stabilitatea este necesară urmărirea la intervale scurte.
- Categoria 4: Anomalii suspecte, este necesară biopsia.
- Categoria 5: Anomalii puternic sugestive de cancer.

3. Ultrasonografia este un adjuvant al mamografiei în special la „sani densi”. Diferențiază leziunile chistice de cele solide și un chist simplu de un chist complex. Un chist complex prezintă un nivel scăzut al ecourilor și un perete chistic îngrosat.

Dacă leziunea este chistică iar lichidul nu este hemoragic, chistul dispare complet și se recomandă urmărirea.

Daca lichidul chistului este hemoragic, daca masa tumorala nu dispare complet dupa aspiratie sau daca chistul recidiveaza de mai multe ori dupa aspiratii repetate se recomanda biopsie.

Indicatiile ecografiei mamare:

-evaluarea maselor echivoce evidente mamografic(sani „densi”, microcalcificari, chisturi complexe).

-evaluarea maselor plapabile la pacientele mai tinere de 40 de ani

-evaluare implanturilor mamare si este complementara RMN in evaluarea rupturii implantului

-metoda simpla, rapida si ieftina de a localiza acul de biopsie.

Colegiul American de Radiologie a propus sistemul BI-RADS pentru raportarea datelor ecografice dupa cum urmeaza:

Elastografia face parte din examinarea ecografica la ecografele care sunt dotate cu elastografie.

Elastografia ca si palparea clinica evalueaza fermitatea relativa a leziunii comparativ cu zonele adiacente

Principiul care sta la baza evaluarii rigiditatii tisulare este ideea ca tesutul anormal sau malign este mai dur decat tesutul normal al sanului.

Elastograma expune duritatea relativa a leziunii comparativ cu restul imaginii (albastru reprezinta leziune dura, rosu si verde reprezinta leziuni moi)

Elastograma in timp real: pe monitor sunt expuse simultan imaginea in modulul B in partea stanga si elastograma in partea dreapta.

Elastograma este evaluata utilizand sistemul de gradare propus de dr. Ueno

Scorul 1 =benign

(fibroadenom, chist simplu)

Scorul 2 = benign(chist, fibroadenom)

Scorul3 = fibroadenom

Scorul 4 = malign

Scorul5 = malign

Pentru scorurile 4 si 5 se recomanda biopsie tumorala(in asociere cu datele ecografice si mamografice).

4. MRIeste utila în diagnosticul tumorilor oculte la pacientele cu metastaze ganglionare axilare (identifica tumora în 80% din cazuri) si fara anomalii mamografice. Mai este utila în diferentierea recidivelor de modificarile postterapeutice. La pacientele cu adenopatie axilara sau boala Paget, MRI poate identifica tumora primara, permitind astfel chirurgia conservatoare si nu mastectomia.

Un RMN al sânului nu este de rutină recomandat, dar trebuie luat în considerare în cazurile de:

– cancer de sân familial asociat cu mutațiile BRCA;

- cancere lobulare;
- sâni densi;
- suspiciunea de multifocalitate / multicentricitate (în special în lobular cancer de sân);
- discrepanțe mari între imaginile convenționale și examenul clinic;
- înainte de terapia sistemică neoadjuvantă și pentru a evalua răspunsul la această terapie;
- când concluziile imaginii convenționale sunt neconcludente (cum ar fi starea ganglionilor axilari pozitivi cu tumoră primară oculta la sân).
- poate fi luat în considerare și în cazul implanturilor mamare.

5. Aspiratia prin ac fin este o metoda simpla de a obtine material citologic si de a diferentia o tumora solida de una chistica. Rezultate fals pozitive apar între 0%-25% iar rezultate fals negative între 3%-27%

6. Biopsie tumorală. Dacă tumora este mica se recomanda biopsie excizionala; dacă tumora este mare se recomanda biopsie incizionala. Acuratetea diagnostica a acestor 5 mijloace diagnostice (examen clinic, mamografie, ultrasonografie, aspiratie prin ac fin, biopsie tumorală) este de 99%.

7. Biopsia tru cut

Noul concept în diagnosticul și tratamentul cancerului de sân se bazează pe o strategie mai puțin invazivă, mai precisă și mai eficientă, cu o abordare multidisciplinară într-o unitate specializată în sân. Când a fost indicat, chirurgia conservatoare a înlocuit mastectomia, iar biopsia ganglionului-santină a înlocuit disecția axilară de rutină. Dar factorul cheie în ceea ce privește aceste noi standarde este de a confirma cancerul înainte de a merge în sala de operație. Biopsia Trucut se efectuează în loc de biopsie incizională sau excizională. Tehnica este fiabilă, simplă și reproductibilă și deloc costisitoare.

Biopsia tru cut pentru evaluarea leziunilor mamare este primul pas către un nou concept în îngrijirea cancerului de sân. Este simplă, reduce numărul de intervenții chirurgicale (fără intervenții chirurgicale pentru leziuni benigne nesimptomatice și o singură intervenție chirurgicală pentru cancer) și evită erorile de diagnostic cu respectarea deplină a drepturilor pacientului

Indicatiile biopsiei tru cut

- Mase focale sau alta leziune de natura necunoscuta palpabila sau nepalpabila depistate mamografic, ecografic sau clinic (orice imagine care mamografic sau ecografic sunt etichetate BIRADS 4 sau 5).
- distorsiune arhitecturala (10%-40% se asociaza cu malignitate)
- microcalcificari vizibile mamografic/ecografic
- chisturi complexe (perete ingrosat, septuri interne, mase murale)
- imagine suspecta (palpabila sau nu) la mamografie (BIRADS 4-5)
- imagine suspecta (palpabila sau nu) la scanare cu ultrasunete (BIRADS 4-5)

– nodul mamar cu modificari tegumentare sau areolare, incluzând edem, crustă, descumare, incretire, scurgere mamelonara sanghinolenta(T4)

-nodul palpabil > 2 cm care este vizualizat sau nu ecografic/mamografic

-nodul mamar cu adenopatie axilara sau supraclaviculara palpabila N2, N3

Contraindicatie absoluta nu exista

Contraindicatii relative

– tulburari de coagulare

-INR < 1,6

-Trombocite >100.000/mcl

-APTT < 40 sec

-intrerupe terapia cu trobostop, aspirina, heparina

Complicatii (foarte rare)

-echimoze la nivelul tegumentului sanului

-insamantarea celulelor tumorale in lungul traiectului de biopsie (rarisima)

Raportul patologic trebuie să includă prezența /absența carcinomului ductal in situ (DCIS), tipul histologic, gradul, evaluarea imunohistochimica (IHC) a statusului ER (folosind o metodologie de evaluare standardizată, de exemplu scorul Allred sau scorul H) și, pentru cancerul invaziv, evaluarea IHC a RE și PR, expresia HER2 sau amplificarea genei HER2. Amplificarea genei HER2 poate fi determinată direct de la toate tumorile invazive utilizand hibridizarea in situ (ISH), înlocuind IHC sau numai pentru tumori cu un Scor IHC ambigu(2+).

HER2 este definit ca pozitiv prin IHC (3+) când mai mult mai mult de 10% din celule au o colorare completă a membranei și de ISH dacă numărul copiilor genei HER2 este 6 sau raportul HER2/cromozomul 17 (CEP17) este 2 și numărul de copii HER2 este 4, sau raportul HER2/CEP17 <2 și numărul copiilor HER2 este 6. Markerii de proliferare, cum ar fi indicele de proliferare Ki67 pot furniza informații suplimentare, în special dacă testul poate fi standardizat. scorurile Ki-67 trebuie interpretate în funcție de valorile de laborator locale; dacă un laborator are un scor Ki-67 mediu pozitiv de 20%, valori de 30% sau mai mari pot fi considerate clar mari; cele de 10% sau mai puțin sunt clar scăzute.

În cazul negativității ER/PgR și HER2 în specimenul de biopsie, este recomandabil să retesteze din specimenul chirurgical tinand cont de heterogenitatea posibila a tumorii. În caz de discrepanță, rezultatele eșantionului chirurgical sunt considerate definitive.

În cazul unui test HER2 pozitiv pentru biopsie, testarea HER2 pe eșantionul chirurgical este obligatorie pentru carcinomul invaziv NOS grad I, ER și PgR pozitive (inclusiv tipuri speciale, cum ar fi tubular, mucinos, cribriform) sau carcinom adenoid chistic sau carcinom secretor (ambele de obicei triplu negative) Este demonstrat ca scorul de *infiltrare tumorala limfocitara (TIL)* are o valoare prognostică în cancerul de sân triplu-negativ (TNBC) și cancerul de sân HER2

pozitiv. A fost descris ca un predictor al răspunsului patologic complet (pCR) la chimioterapie (CHT) în multe studii clinice prospective neoadjuvante și creșterea acestuia pare legată de un prognostic îmbunătățit după terapia adjuvantă. Punctajul TIL poate fi utilizat ca marker prognostic, așa cum se arată într-o varietate de studii clinice (BIG-2-98, FinHER, Cleopatra), furnizând o îmbunătățire relativă de 15%-20% a supraviețuirii pentru o creștere de 10% în

TIL și utilizarea acestuia ca factor prognostic este avizată de Consensusul St Gallen 2019. Cu toate acestea, notarea TIL nu ar trebui să fie utilizată pentru a lua decizii de tratament, nici pentru a escalada sau a deescalada tratamentul.

Statusul marginilor chirurgicale trebuie raportată conform recomandărilor Colegiului Patologilor Americani (CAP); de exemplu, o margine este pozitivă și ar trebui raportată ca atare, atunci când există cerneală care atinge cancerul invaziv sau DCIS; anatomic locația marginii pozitive ar trebui specificată în speciimenele orientate. Pentru marginile negative (adică cerneala nu atinge cancerul invaziv sau DCIS), trebuie raportată distanța de la cancerul invaziv și/sau DCIS la marginea chirurgicală. Nu trebuie să existe nicio tumoare la marginea cu cerneală și este necesară o margine liberă $\geq 2\text{mm}$ pentru boala in situ.

Marcarea patului tumoral cu agrafe într-un mod standardizat facilitează planificarea precisă a unei suplimentari de radiații, dacă este indicat.

Consiliere genetică și testare pentru mutațiile în linie germinală BRCA1 și

BRCA2 trebuie oferite pacienților cu cancer de sân cu risc ridicat, adică cele cu:

- istoric familial puternic de sân, ovar, pancreatic și/sau cancer de prostată de grad ridicat/metastazic;
- diagnosticarea cancerului de sân înainte de vârsta de 50 de ani;
- diagnostic de cancer de sân triplu negativ (TNBC) înainte de vârsta de 60 de ani;
- istoric personal de cancer ovarian sau al doilea cancer de sân sau sexul masculin.

Diagnosticul este confirmat de examenul histopatologic.

Diagnostic Diferential:

1. Fibroadenomul
2. Boala fibrochistica
3. Adenoza sclerozanta
4. Papilomul intraductal
5. Ectazia ductala
6. Mastita acuta
7. Necroza lipoidica

Evoluție

Diseminarea se face prin contiguitate, pe cale limfatică și pe cale vasculară.

Tumorile care cresc rapid au o probabilitate mai mare de a metastaza. După tratamentul primar cu intenție curativă, recidivele apar în 10-30% în primii 10 ani pentru stadiul I și în 40-50% în primii 5 ani pentru stadiul II. Până la 75% din

recidive apar in primii 5 ani de la diagnostic. Dupa radioterapie postoperatorie recidivele locoregionale apar in < 10%.

Aproximativ 75 % din metastaze apar in primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului, dar au fost raportate metastaze si dupa 25-30 ani de la stabilirea diagnosticului initial.

Supravietuirea medie a pacientelor cu metastaze este de 18-24 luni. Intr-un studiu clasic pe 250 de paciente cu cancer de san netratat, supravietuirea medie dupa aparitia simptomelor a fost de 3 ani si numai 2% din paciente au supravietuit mai mult de 10 ani. Totusi cu noile terapii s-a estimat ca aproximativ 10% din pacientele cu metastaze supravietesc 10 sau mai multi ani.

Organele cel mai frecvent afectate sunt:

- osul(40-75%),
- ganglionii limfatici regionali(15-40%),
- plaminul(5-15%),
- pleura(5-15%),
- ficatul(3-10%),
- creierul(<5%) si tegumentul.

Printre pacientii autopsiati 50% decedea prin procesul malign, 25% prin procese infectioase, 10% prin hemoragii si 15% prin alte cauze.

Complicatii

1. Metastaze osoase ce pot determina :

-Dureri osoase

-Fracturi in os patologic

2-Afectare neurologica prin compresiune osoasa sau afectare tumorala directa cu aparitia de pareze si paralizii

3-Metastaze cerebrale ce pot determina deficite neurologice si fenomene de hipertensiune intracraniana.

4. Insuficienta hepatica si icter prin metastaze hepatice.

5. Pericardita lichidiana neoplazica.

6. Carcinomatoza peritoneala cu ascita maligna.

7. Pleurezia lichidiana maligna poate determina insuficienta respiratorie.

8. Hipercalcemia este cea mai frecventa complicatie metabolica fiind raportata la 9% din cazuri. Se datoreaza distructiei osoase prin tumora sau prin eliberarea de factori hormonal tumoral. Pentru pacientele cu metastaze osoase o valoare mare are determinarea calciului seric, a fosfatazei alcaline si a antigenului ACE(antigen carcinoembrionar). ACE este util in urmarirea(daca este anterior crescut) pacientelelor cu metastaze, in special cu metastaze osoase.

9. Metastaze cutanate si noduli de permatie.

10.Insuficienta respiratorie prin pleurezie neoplazica, limfangita carcinomatoasa sau metastaze pulmonare multiple.

11.Sarcom de parti moi la bratul cu limfedem(sindrom Stewart Treves)

12.Limfedemul cronic al bratului este cel mai dificil tip de edem în a fi reversat.

Această condiție poate apare ca urmare a(*factori cauzali*):

- -recidiva tumorală sau ganglionară
- -infecția și/sau lezarea vaselor limfatice
- -iradierea vaselor limfatice
- -tratamentul chirurgical
- -obstrucția venoasă prin tromboză.
- -imobilitatea

Incidența generală a edemului brațului după terapia cancerului de sân este de 26%. O evaluare a 1151 de femei tratate cu radioterapie pentru cancer de sân a raportat limfedemul la 23% la 2 ani după tratament și la 45% la 15 sau mai mulți ani după tratament. Pacientele cu limfedem au o calitate a vieții diminuată utilizând chestionarul QOL questionnaire C-30.

Câteva studii au raportat limfedemul la 41% (21%-51%) din pacientele care au fost tratate cu radioterapie și chirurgie comparativ cu 17% din cele care au primit numai tratament chirurgical fără iradiere. Gradul disecției axilare crește riscul limfedemului.

Stadializare

Stadializarea clinică se bazează pe examenul clinic și studiile radiologice.

Stadializarea chirurgicală se bazează pe datele histopatologice obținute după efectuarea intervenției chirurgicale.

S-a reiterat faptul că imagistica sistemică de rutină nu este indicată pentru pacienții cu cancer mamar precoce, în absența semnelor/simptomelor

bolii metastatice. Aceste recomandări se bazează pe studii care nu prezintă nicio valoare suplimentară a acestor teste la pacienții cu stadiu incipient de boala.

Intr-un studiu, metastazele au fost identificate prin scanarea osoasă în 5,1%, 5,6% și 14% dintre pacienții cu boală în stadiul I, II și III, respectiv, și nici o metastaza hepatică nu a fost detectată prin ultrasonografie sau radiografie toracică la pacienții cu stadiul I sau II de boala.

Pentru pacienții cu cancer de sân în stadiul III, prevalența ecografiei hepatice pozitive și radiografiei toracice pozitive a fost de 6% și 7%, respectiv.

Pentru pacienții cu boală limitată la sân (stadiul I – II) nu se recomandă imagistica sistemică de rutină în absența semnelor sau simptomelor suspecte pentru boala metastatică.

Conform grupului NCCN, pot fi luate în considerare teste suplimentare la pacienți care se prezintă cu boală avansată local (T3 N1-3 M0) și la cei cu semne sau simptome suspecte pentru boala metastatică.

Ghidul ESMO recomanda ca tomografie computerizată (tomografie) toracică, abdominală (ultrasonografie, CT sau RMN) și scanarea osoasă pot fi luate în

considerare pentru pacienții cu:

- ganglioni axilari clinic pozitivi;
- tumori mari (≥ 5 cm);
- biologie agresivă (triplu negativă, Her2+, RH negativi, Ki67 > 30%);
- semne clinice, simptome sau date de laborator care sugerează prezența metastazelor.

Dovezile actuale nu susțin utilizarea FDG-PET-CT în stadializarea bolii locoregionale, datorită sensibilității sale limitate în comparație cu standardul de aur, biopsia ganglionilor sentinela (SLNB) și disecția ganglionilor axilari (ALND)

Pentru stadializare clinică stadii I și II și III se recomandă:

- -hemoleucogramă completă,
- -teste hepatice și renale,
- -revederea anatomo-patologică a lamelor din piesa tumorală,
- -determinarea receptorilor hormonalți estrogenici și progesteronici și a HER-2/neu.
- -Scintigrafia osoasă este opțională și este indicată în caz de dureri osoase, fosfataza alcalină crescută sau tumora T3, N1, Mo.
- -CT sau MRI abdominală sunt opționale și sunt indicate atunci când fosfataza alcalină este crescută, teste funcționale hepatice anormale, simptome abdominale, semne fizice anormale abdomino-pelvine sau există tumora T3, N1, Mo.
- -MRI a sanului este opțională și se consideră la pacientele cu tumori în „monedă” ce doresc terapie chirurgicală conservatoare, pentru a evalua preoperator extensia bolii și a detecta boala ocultă mamografic și la cazuri cu adenopatie axilară confirmată histologic și tumori oculte mamografic.
- CT toracic numai dacă sunt prezente simptome pulmonare.
- Utilizarea PET sau PET / CT nu este indicată în stadializarea cancerului de sân în stadiul clinic I, II sau în stadiul III operabil. FDG PET / CT este cel mai util în situațiile în care studiile standard de stadializare sunt echivoce sau suspecte, în special în cadrul bolii avansate local sau metastazate.

Utilizarea scanării PET sau PET/CT nu este indicată în cancerul de sân stadiul clinic I, II sau III operabil (T3, N1). Recomandarea împotriva utilizării PET-ului este susținută de rata mare fals-negativă în detectarea leziunilor mici (<1 cm) și / sau de grad scăzut, sensibilitatea scăzută pentru detectarea metastazelor ganglionare axilare, probabilitatea scăzută anterioară a acestor pacienți să aibă boală metastatică detectabilă și rata mare de scanări fals-pozitive.

Pentru stadializare clinică stadiu IV sau recidive se recomandă:

- hemoleucogramă completă,
- teste hepatice și renale,
- radiografie pulmonară,

- CT toracic cu substanta de contrast
- scintigrafia osoasa,
- CT sau MRI cu contrast abdomino-pelvin
- MRI cerebral daca exista suspiciune de simptome SNC
- MRI coloana vertebrala cu substanta de contrast in caz de durere sau compresiune medulara
- determinarea receptorilor hormonal estrogenici si progesteronici si a HER-2/neu, daca initial era necunoscuta, negativa sau nu era supraexprimata.
- -radiografia oaselor simptomatice pozitive la scintigrafia osoasa.
- -biopsia de confirmare a primei recidive tumorale.
- -PET optional. FDG PET / CT este cel mai util în situațiile în care studiile din stadializarea standard sunt echivoce sau suspecte, în special în situația de boala local avansată sau metastatică.
- Teste aditionale pentru biomarkeri: mutatii BRCA1 si 2, PIK3CA, expresia PDL1, fuziune NTRK, MSI-H/dMMR.
- Consiliere genetica daca exista risc pentru cancer de san ereditar

- **Carcinomul lobular in situ**

- Carcinomul lobular in situ (LCIS) este o entitate benignă și este eliminat din stadializarea TNM din Manualul de stadializare a cancerului AJCC, a 8-a ediție, 2017.
- Carcinomul lobular in situ nu are manifestari clinice si mamografice fiind gasit incidental la examenul histopatologic. Este considerat un marker pentru un risc crescut de cancer. Afectarea tinde sa fie multifocala, multicentrica si bilaterala.
Riscul de aparitie al unui carcinom invaziv este de 5% la 5 ani si de 20-25% la 15 ani de la stabilirea diagnosticului de carcinom lobular in situ.
Carcinomul invaziv poate fi ipsilateral sau contralateral si poate fi ductal sau lobular.
- Studii retrospective mici au concluzionat că excizia nu este necesară în urma diagnosticării LCIS prin biopsia tru cut.
- Alte studii au arătat că 17% până la 27% dintre pacienții cu LCIS diagnosticați prin biopsie tru cut sunt upgradati la cancer invaziv sau DCIS după o biopsie excizională mai mare.
- *Tratament*
- Pe baza biopsiilor tru-cut, poate fi posibilă identificarea subseturilor de pacienții cu LCIS care pot fi menajati în siguranță de o excizie chirurgicală.
- Există câteva date despre grupuri mici de pacienți care sugerează că subtipurile de LCIS, inclusiv LCIS pleomorf și LCIS asociate cu necroza, prezintă un risc pentru carcinom invaziv asociat cu DCIS.

- Prin urmare, în conformitate cu Panelul NCCN, este rezonabil să se efectueze excizia chirurgicală a LCIS găsit într-o biopsie tru-cut pentru a exclude un cancer invaziv sau DCIS asociat. Mai mult de 4 focare de LCIS de asemenea pot crește riscul de upgradare după biopsia chirurgicală excizională.
- Panelul NCCN recomandă ca LCIS de tipul obișnuit (care implică <4 unități ductal-lobulare terminale într-un singur core) găsite pe biopsia tru-cut, ca urmare a screenigului de rutină pentru calcificări și fără discordanță imagistică, poate fi gestionat prin monitorizare imagistică.
- LCIS clasic nu necesită tratament chirurgical. Există dovezi care susțin existența variantelor agresive din punct de vedere histologic ale LCIS (de ex. LCIS „pleomorf”, care poate avea un potențial mai mare decât cel LCIS clasic de a se dezvolta în carcinom lobular invaziv. Clinicienii pot lua în considerare excizia completă cu margini negative pentru LCIS pleomorf. Pacienții cu un diagnostic confirmat de LCIS trebuie consiliați privind reducerea riscului de a dezvolta cancer invaziv.
- *Supraveghere*
Urmărirea pacienților cu LCIS include istoric și examen clinic la fiecare 6-12 luni. Mamografie anuală de diagnostic este recomandată pacienților urmăriți cu observație clinică;
- Pacienții care primesc un agent de reducere a riscurilor de cancer invaziv trebuie monitorizați pentru riscurile secundare acestuia.
- **Boala Paget** Boala apare la 1-2 cazuri din 100 de paciente cu cancer de san. Boala se manifesta ca o eczema a mamelonului si 9 din 10 femei care au aceasta boala au un cancer de san subiacent, care poate fi un cancer de san invaziv sau un carcinom ductal in situ(DCIS). Ca semne si simptome pot apare: tegumentul areolei si mamelonul rosu si inflammat, cruste, singerare, ulceratie, prurit si senzatie de arsura. Tratamentul standard este tratamentul chirurgical.
- Mastectomia se recomanda daca cancerul este extensiv(afecteaza o zona mare), daca este distal de mamelon sau daca carcinomul ductal in situ este multifocal. După mastectomie se recomanda reconstructie imediata sau cateva luni mai tirziu.
- Tratamentul chirurgical conservator(lumpectomie) este posibil daca cancerul subiacent sau DCIS se gasesc in apropierea mamelonului si numai daca afecteaza o zona mica a tesutului incojurator. Aceasta implica excizia mamelonului, areolei si o zona inconjuratoare de tesut normal subiacent.
- La pacientele la care s-a efectuat tratament chirurgical conservator se recomanda radioterapie postoperatorie. La toate pacientele postoperator se

recomanda hormonoterapie cu Tamoxifen si chimioterapie daca exista carcinom invaziv.

- Pacientele cu boală Paget a sânului care au o tumoare în sân și la care se efectuează o mastectomie trebuie să li se ofere biopsia ganglionilor sentinela pentru a vedea dacă cancerul a diseminat la ganglionii axilari. Dacă celulele canceroase se găsesc în ganglionii limfatici sentinela, poate fi necesară o intervenție chirurgicală mai mare a ganglionilor axilari. În funcție de stadiul și alte caracteristici ale tumorii mamare subiacente (prezența sau absența implicării ganglionilor limfatici, receptorii de estrogen și progesteron în celulele tumorale și supraexpresia proteinei HER2 în celulele tumorale), se recomandă terapie adjuvantă, constând în chimioterapie și/sau terapie hormonală.

Beneficiile cunoscute ale terapiei sistemice preoperatorii

- Facilitează conservarea sânilor
- Poate face posibilă operarea tumorilor inoperabile
- Oferă informații prognostice importante la un pacient pe baza răspunsului la terapie, în special la pacienții cu cancer de sân triplu-negativ și HER2 pozitiv
- Permite modificarea sau adăugarea regimurilor adjuvante la pacienți cu cancer de sân HER2 pozitiv și triplu negativ cu boală reziduală
- Oferă timp pentru testarea genetică
- Oferă timp pentru planificarea reconstrucției sânilor la pacienții care aleg mastectomie

Oportunități

- Poate permite biopsia ganglionului sentinela (SLNB) dacă o adenopatie axilară pozitivă a dispărut prin terapia administrată.
- Poate oferi posibilitatea de a modifica tratamentul sistemic dacă nu există răspuns terapeutic preoperator sau apare progresia bolii.
- Poate permite câmpuri de radioterapie mai mici sau mai puțină radioterapie dacă boala ganglionară axilară a dispărut.
- Platforma excelentă de cercetare pentru a testa terapii noi și biomarkeri predictivi

Măsuri de precauție

- Posibil supratratament cu terapie sistemică dacă stadiul clinic este supraestimat
- Posibil subtratament localegional cu radioterapie dacă stadiul clinic este subestimat
- Posibilitatea progresiei bolii în timpul terapiei sistemice preoperatorii

Chimioterapie neoadjuvantă preoperatorie se recomandă la:

1. *Pacienți cu cancer de sân inoperabil:*
 - Cancer de sân inflamator
 - – boala ganglionară pozitivă

- – adenopatie axilară N2(adenopatie voluminoasa sau bloc ganglionar)
- boala ganglionara N3
- tumori T4

2. Pacienții cu cancer de san operabil:

- – tumora > 2 cm
- – Her2+(tumora sensibila la CHT)
- – triplu negativa (tumora sensibila la CHT)
- Tumora primara mare fata de dimensiunea sanilor la o pacienta care dorește conservarea sânului.
- – boală cu ganglioni pozitivi si care probabil vor deveni negativi prin terapie sistemică preoperatorie

Nu sunt candidați pentru terapie sistemică preoperatorie

– Pacienți cu boală in situ extinsă, când extensia carcinomului invaziv nu este bine definita

– Paciente cu o tumara slab delimitată

– Paciente ale căror tumori nu sunt palpabile sau evaluabile clinic

Chimioterapia adjuvanta

Indicatiile chimioterapiei adjuvante

- -Grading histologic 2-3,
- -Ki-67 mare > 20 %
- -statusul receptorilor hormonal low (RE < 5%, RP < 20%),
- -HER2 pozitiv,
- -status triplu negativ,
- -invazia ganglionara (≥ 4 ganglioni dupa unii autori, un singur ganglion dupa altii autori).
- -tumora > 5 cm (histologie favorabila: carcinom tubular, mucinos)
- -varsta < 35 de ani (nu toti sunt de accord cu acest criteriu)
- -high 21-gene RS(> 31)
- -high-risk 70-gene signature

Chimioterapia adjuvanta reduce sansele de recidiva cu 25% si sansele anuale de deces cu 15%.

Beneficiul a fost similar la pacientele cu ganglioni axilari pozitivi si ganglioni axilari negativi. Exista un beneficiu semnificativ statistic pe toate grupele de varsta, dar beneficiul este mai mare la femeile tinere. Pacientele cu supraexpresia genei HER 2/neu au un beneficiu terapeutic mai mare prin regimurile cu antraciline.

La pacientele cu supraexpresia genei HER 2/neu, cu > 3 ganglioni axilari (+) se recomanda chimioterapie pe baza de antraciline.

La pacientele cu contraindicații pentru antracicline sau cu < 3 ganglioni axilari invadati și fara supraexpresia genei HER 2/neu se recomanda schema CMF.

Polichimioterapia a fost superioara monochimioterapiei.

6 cure tip CMF au efect similar cu 4 cure de chimioterapie pe baza de antracicline.

4 cure de tip AC sau 6 cicluri CMF este considerat un tratament citostatic adecvat pentru pacientele cu RH pozitivi.

La pacientele cu RH negativi se amelioreaza prognosticul prin aditia a 4 cure de paclitaxel la 4 cicluri tip AC.

La pacientele cu ganglioni axilari pozitivi chimioterapia adjuvanta amelioreaza supravietuirea fara semne de boala cu 24% și supravietuirea generala cu 15%.

Chimioterapia administrata femeilor ≥ 50 ani este similara cu cea folosita pentru femeile < 50 ani dar beneficiul privind riscul recidivelor și a decesului prin cancer de san este mai mare pentru femeile mai tinere de 50 ani.

Exista date insuficiente care sa recomande tratamentul citostatic la pacientele peste 70 ani. In absenta unor comorbiditati, de pilda afectiuni cardiace, renale, hepatice, chimioterapia poate fi administrata și la femeile peste 70 ani.

Chimioterapia tip CMF poate fi administrata concomitant cu radioterapia sau, initial se administreaza chimioterapia tip CMF. Toate celelalte regimuri de chimioterapie trebuiesc administrate anterior radioterapiei.

Chimioterapia și tamoxifenul administrate adjuvant se administreaza secvential, initial chimioterapie urmata de tamoxifen. Chimioterapia se poate administra concomitent cu analogii hormonului care eliberează gonadotropină (GnRH) folosiți pentru protecția ovarului.

Pentru pacientele cu ganglioni axilari pozitivi se prefera chimioterapie pe baza de antracicline. Aditia taxanilor la chimioterapia pe baza de antracicline furnizeaza un prognostic ameliorat.

La pacientele cu cancer al sanului care supraexprima Her2/neu (evidentiata prin IHC3+ sau amplificarea la un nivel $\geq 2,1$ prin tehnica FISH) și ganglioni axilari pozitivi se administreaza și trastuzumab adjuvant

Trastuzumab poate fi administrat concomitent cu Paclitaxelul in cadrul regimului AC-T sau dupa terminarea chimioterapiei. Nu trebuie administrat concomitent cu antraciclinele datorita toxicitatii cardiace. Se adminstreaza timp de 1 an, cu monitorizare cardiaca, in scheme cu administrare saptaminala sau la 3 saptamini. Selectia, dozarea și administrarea agenților citostatici și gestionarea toxicităților asociate sunt complexe. De multe ori sunt modificate doza și programul de medicamente și inițierea intervențiilor de asistență este necesar din cauza toxicităților preconizate și a variabilității individuale a pacientului, a tratamentului prealabil și a comorbidității. Administrarea optimă a agenților anticancer necesită, prin urmare, o echipă de asistență medicală cu experiență în utilizare de agenți anticancer și de gestionare a toxicităților asociate la pacienții cu cancer.

– Tratamentul sistemic adjuvant ar trebui să înceapă de preferință la 3–6 săptămâni după operație și terapie sistemică neoadjuvantă ar trebui să înceapă imediat ce diagnosticul și stadializarea sunt finalizate (ideal în 2–4 săptămâni).

-Decizia privind terapiile sistemice adjuvante ar trebui să se bazeze pe riscul individual de recidivă (care depinde de incarcatura tumorală și biologia tumorală), sensibilitatea prezisă la anumite tipuri de tratament, beneficiul prin utilizarea lor și toxicitățile asociate pe termen scurt și lung, vârsta biologică a pacientului, starea generală de sănătate, comorbidități și preferințe .

-Toate tipurile de cancer luminal A-like trebuie tratate cu terapie endocrina (TE) .

– Majoritatea tumorilor luminal A-like nu necesită chimioterapie (CHT), cu excepția celor cu incarcatura tumorală ridicată a bolii (tumora > 5cm, adenopatii \geq N2).

– Utilizarea chimioterapiei (CHT) la pacienții Luminal B-like, HER2 negativi, depinde de riscul individual de recurență, răspunsul presupus la terapia endocrina (TE) și preferințele pacientului.

– În cazuri de incertitudine cu privire la indicația CHT adjuvantă (după luarea în considerare a tuturor factorilor clinici și patologici), pot fi utilizate expresia uPA-PAI1 sau evaluarea expresiei genice, cum ar fi MammaPrint, Oncotype DX , Prosigna, Endopredict sau Indicele cancerului de sân.

– Tumorile Luminal B-like, HER2 pozitive pot fi tratate cu CHT, TE și terapie anti-HER2. La pacienți low risk selectați (T1abN0) poate fi utilizată combinația de terapie anti-HER2 și TE.

-Pacienții cu cancer de sân triplu negativ (TNBC) trebuie să primească CHT, cu excepția „subtipurilor histologice speciale” cu risc scăzut, cum ar fi carcinoame chistice secretorii sau adenoide sau tumori foarte timpurii (T1aN0).

– Cancerul HER2 pozitiv trebuie tratat cu chimioterapie (CHT) plus terapie anti-HER2, cu excepția posibilă a cazurilor selectate cu risc foarte scăzut, cum ar fi tumorile T1aN0.

-chimioterapie (CHT) nu trebuie utilizată concomitent cu terapia endocrina (TE) cu excepția analogilor hormonului care eliberează gonadotropină (GnRH) folosiți pentru protecția ovarului.

-Terapia anti-HER2 poate fi combinată în mod obișnuit cu CHT non-antracilină, TE și radioterapie (RT).

-Radioterapie (RT) poate fi administrată în siguranță în timpul terapiei anti-HER2, TE și CHT non-antracilină, non- taxan.

– Dacă se utilizează chimioterapie (CHT) și radioterapie (RT), CHT ar trebui să preceadă radioterapia (RT).

Chimioterapie adjuvantă nu se recomandă la pacientele cu tumori < 0,5 cm și ganglioni limfatici negativi deoarece riscul de recidivă sau metastaze este mai mic de 5%.

Tratamentul sistemic in cancerul mamar la barbati

Marea majoritate a cancerului de sân la pacienții de sex masculin sunt carcinoame ductale invazive de tip luminal. Tamoxifenul este terapia sistemică adjuvantă standard; Inhibitorii de aromataza(IA) nu trebuie utilizați singuri în această situație, datorită eficacității scăzute. Indicațiile și regimurile de chimioterapie(CT) și terapia anti-HER2 ar trebui să urmeze aceleași recomandări ca cele pentru cancerul de sân la pacienții de sex feminin.

Recomandări:

- Tamoxifenul este TE adjuvantă standard pentru cancerul de sân la pacienții de sex masculin.
- Dacă există o contraindicație puternică pentru utilizarea tamoxifenului, o combinație de inhibitori de aromataza(IA) plus un agonist LHRH poate fi considerată, dar este mai mare toxicitatea.
- IA singur nu trebuie utilizat ca terapie endocrină (TE) adjuvantă la bolnavii de sex masculin cu cancer de sân.
- Indicațiile și regimurile de terapie CT și anti-HER2 urmează aceleași recomandări ca și cele pentru cancerul de sân la pacienții de sex feminin.
- Puține studii clinice s-au concentrat în mod special asupra cancerului de sân masculin. Prin urmare, recomandări privind gestionarea cancerului de sân la bărbați sunt în general extrapolate din rezultatele studiilor clinice care se concentrează asupra cancerului de sân la femei.
- În general, tratamentul cancerului de sân la bărbați este similar cu cel al cancerului de sân la femei, cu următoarele considerente speciale pertinente pentru pacienții de sex masculin:

Genetică: Panelul NCCN recomandă luarea în considerare a testelor genetice pentru toți bărbații cu cancer de sân.

Chirurgia sânilor: în general, la bărbații cu cancer de sân se efectuează mai degrabă mastectomie decât chirurgie de conservare a sânelor. Deși mastectomia parțială poate fi efectuată în cazuri selectate de cancer de sân, în general a fost rezervată bărbaților mai în vârstă cu semne semnificative de boală comorbidă sau în cazurile în care pacientul speră să obțină conservarea mamelonului și este dispus să urmeze un tratament cu radiații așa cum s-ar indica la femeile cu boală similară.

Chirurgia ganglionilor axilari: la fel ca la femei, biopsia ganglionilor sentinela trebuie efectuată în situația de cancer de sân cu ganglioni axilari clinic negativi.

Radioterapie: Indicațiile pentru radiații după operația mamară la bărbații cu cancer de sân sunt aceleași ca și pentru femeile cu cancer de sân.

Utilizarea analizelor moleculare: Datele sunt limitate cu privire la utilizarea analizelor moleculare pentru a evalua prognosticul și pentru a prezice beneficiile de la chimioterapia la bărbații cu cancer de sân. Datele disponibile sugerează că

scorul de recurență a testului cu 21 de gene oferă informații prognostice la bărbați cu cancer de sân.

Agenți mai noi, cum ar fi inhibitorii CDK 4/6 și inhibitorii mTOR nu au fost evaluați la bărbați, dar este rezonabil să fie recomandate la bărbați pe baza datelor din studiile la femei cu cancer de sân avansat.

Indicațiile și recomandările privind chimioterapia pentru cancerul mamar avansat la bărbați sunt similare cu cele pentru cancerul de sân avansat la femei.

Recomandări ESMO:

– Pentru femeile aflate în postmenopauză, inhibitorii de aromataza(IA) (atât nesteroidiene, cât și steroizi) și tamoxifenul sunt considerate tratamente standard.

– AI pot fi utilizați inițial(IA nesteroid și exemestan), sau după 2-3 ani de tamoxifen (IA nesteroid și exemestan) sau ca terapie adjuvantă extinsă, după 5 ani de tamoxifen (letrozol și anastrozol).

– Tratamentul adjuvant extins trebuie discutat cu toți pacienții, cu excepția celor cu un risc foarte redus de recidivă dar durata și regimul optim de TE adjuvantă sunt în prezent necunoscute. Există doar un beneficiu minim pentru utilizarea IA mai mult de 5 ani.

Pacienții supuși supresiei funcției ovariene (OFS) și cei care iau IA ar trebui să le fie recomandat să aibă un aport adecvat de calciu și vitamina D3 și evaluări periodice a densității osoase [scanare DEXA-dual energy X-ray absorption).

– Studiul polimorfismelor CYP2D6 ca ajutor de decizie privind utilizarea tamoxifenului adjuvant nu este dovedit și nu trebuie făcut.

Recomandări NCCN pentru terapie endocrină adjuvantă pentru femeile în postmenopauză:

Ghidul NCCN pentru cancerul de sân recomandă următoarele opțiuni de terapie endocrină adjuvantă pentru femeile cu cancer de sân în stadiu incipient, care sunt în postmenopauză la diagnostic:

-un inhibitor de aromatază ca terapie inițială adjuvantă timp de 5 ani (categoria 1);

-tamoxifen timp de 2 până la 3 ani, urmate de una dintre următoarele opțiuni:

a). un inhibitor de aromatază pentru a completa 5 ani de terapie endocrină adjuvantă(categoria 1) sau

b). 5 ani terapie cu inhibitor de aromatază (categoria 2B);

-tamoxifen timp de 4,5 până la 6 ani urmată de 5 ani de inhibitor de aromatază (categoria 1) sau luarea în considerare a tamoxifenului până la 10 ani.

La femeile aflate în postmenopauză, utilizarea tamoxifenului singur pentru 5 ani (categoria 1) sau până la 10 ani este limitat la cei care refuză sau care au o contraindicație pentru inhibitorii aromatazei.

Hormonoterapia adjuvantă

Panelul NCCN recomanda **utilizarea terapiei endocrine adjuvante** la majoritatea femeilor cu cancer de san cu **RH pozitivi** indiferent de statusul menopauzal, varsta sau status HER 2 al tumorii.

Terapia endocrina este indicata la toate pacientele cu **RE detectabili, definiti ca ≥ 1 %** din celulele maligne invazive cu RE pozitive, indiferent de chimioterapia sau terapia tinta.

Posibile exceptii de la recomandarea terapiei endocrine adjuvante endocrine pentru boala cu RH + sunt pacientele cu ganglioni limfatici negativi si tumori $< 0,5$ cm sau tumori de 0,5-1 cm diametru si factori prognostici favorabili asa incat beneficiul terapiei endocrine este foarte mic.

Terapia endocrina ferm stabilita atat pentru pacientele in premenopauza cat si pentru cele in postmenopauza este Tamoxifenul. La pacientele cu RE pozitivi Tamoxifenul adjuvant scade pragul anual al recidivelor cu 39% si pragul anual al deceselor cu 31 % indiferent de utilizarea sau nu a chimioterapiei, varsta pacientei, statusul menopauzal sau statusul ganglionilor limfatici.

Hormonoterapia se poate administra concomitent cu Radioterapia si tratamentul cu Trastuzumab.

Utilizind imunohistochimia, RE/RP sunt considerati de obicei pozitivi cind $\geq 1\%$ din celulele maligne sunt pozitive (slab sau puternic) fie pentru RE fie pentru RP. Uneori raspunsuri endocrine apar si atunci cind sunt pozitive slab numai 1-10% din celulele tumorale. *Terapia endocrina este indicata la toate pacientele cu RE prezenti la $\geq 1\%$ din celulele canceroase.*

Pacientele cu RE sau/si RP pozitivi sunt considerate responsive endocrin.

Magnitudinea beneficiului obtinut dupa ablatia ovariana chirurgicala sau radiologica la femeile in premenopauza cu receptori hormonali pozitivi este similar cu cel obtinut dupa administrarea numai a curelor de chimioterapie tip CMF.

Dovezile initiale sugereaza beneficii similare dupa supresia ovariana (agonisti LHRH) sau ablatia ovariana (chirurgicala sau radiologica).

Combinatia ablatie/supresie ovariana plus terapie hormonală poate fi superioara supresiei ovariene izolate. Beneficiul ablatiei/supresiei ovariene la femeile in premenopauza care au primit chimioterapie adjuvanta este nesigur.

Chimioterapia si terapia endocrina utilizate in situatie adjuvanta trebuie sa fie administrate secvential, cu terapia endocrina administrata dupa chimioterapie.

Datele disponibile sugereaza ca terapia endocrina poate fi administrata secvential sau concomitent cu radioterapia.

Pentru pacientii cu contraindicatii la Tamoxifen se poate folosi un agonist LHRH singur sau in combinatie cu un inhibitor de aromataza.

Marea majoritate a cancerelor de san la barbati sunt carcinoame ductale invazive de tip luminal. Tamoxifenul este terapia hormonală standard in situatie adjuvanta.

Inhibitorii de aromataza nu pot fi utilizati singuri in aceasta situatie. *La barbatii cu*

cancer de san, daca necesita administrarea de inhibitori de aromataza, se recomanda asocierea cu un agonist LHRH sau orhiectomie pentru a diminua functia testiculara.

Tamoxifenul

Tamoxifenul, 20 mg/zi, timp de 5 ani este indicat la toate pacientele cu receptori hormonali pozitivi sau necunoscuti, atat pentru femeile in postmenopauza cit pentru femeile in premenopauza. Nu se recomanda la pacientele cu RE si RP negativi. Se recomanda utilizarea terapiei endocrine adjuvante la pacientele cu RH pozitivi indiferent de statusul menopausal, statusul HER2/neu.

Terapia hormonală nu se recomanda la pacientele cu ganglioni axilari negativi si tumori mai mici de 0,5 cm sau tumori cu diametrul de 0,6-1 cm cu factori prognostici favorabili(*fara invazie angiolimfatica, grad nuclear mic, grad histologic mic*).

Tratamentul cu tamoxifen trebuie inceput dupa terminarea chimioterapiei.

Tamoxifenul se poate administra concomitent sau secvential cu radioterapia. Beneficiul terapeutic al Tamoxifenului exista atat in postmenopauza cat si in premenopauza. Beneficiul terapeutic apare numai la femeile cu receptori estrogenici pozitivi si nu exista nici un avantaj la pacientele cu receptori estrogenici negativi. Statusul receptorilor progesteronici nu afecteaza raspunsul la Tamoxifen la pacientele cu receptori estrogenici pozitivi. Pacientele cu receptori estrogenici negativi si receptori progesteronici pozitivi sunt considerate responsive endocrine si sunt tratate cu Tamoxifen.

Doza administrata este de 20 mg/zi iar durata de timp 5 ani.

Tamoxifenul administrat 5 ani in doza de 20 mg/zi scade sansele anuale de recidiva a bolii cu 47%, sansele anuale de deces cu 26% si a cancerului de san controlateral cu 30%.

Reducerea tumorilor controlaterale a fost independenta de statusul receptorilor hormonali ai tumorii primare.

Utilizarea Tamoxifenului adjuvant a fost asociata cu anumite efecte secundare. Cel mai important este dezvoltarea cancerului endometrial care, in trialurile clinice mari, a fost raportat ca apare la o rata de 2-7 ori mai mare decat cea observata la pacientele netratate

Inhibitorii de aromataza(IA)

Au fost utilizati ca terapie adjuvanta initiala pe o durata de 5 ani, secvential pana la completarea a 5 ani de terapie hormonală dupa 2-3 ani de terapie cu tamoxifen si ca terapie extinsa(5 ani) dupa 5 ani de terapie cu tamoxifen. Inhibitorii de aromataza nu sunt eficienti la pacientele in premenopauza. Pina in prezent niciun studiu nu a aratat o ameliorare semnificativa in supravietuirea generala comparativ cu tamoxifenul. S-a constatat o reducere a recidivelor si cancerelor la sanul

controlateral, o crestere a supravietuirii fara semne de boala, o reducere a deceselor, dar fara o prelungire a supravietuirii generale. Beneficiul pe supravietuirea fara semne de boala a fost mai mare la pacientele cu RE pozitivi si RP negativi. Nu se stie precis care este strategia optima in utilizarea inhibitorilor de aromataza: administrarea initiala, secventiala sau administrarea extinsa. Nu se stie precis durata optima a tratamentului.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea inhibitorilor de aromataza mai mult de 5 ani sau privind efectele toxice pe termen lung de la tratamentul extins pe o durata de 10 ani. Nu se stie precis durata optima a tratamentului cu IA si nici utilizarea optima in raport cu chimioterapia, chimioterapie prima si apoi IA sau utilizarea concomitenta chimioterapie plus IA.

Pe baza rezultatelor studiilor SOFT și TEXT, Panelul NCCN a inclus supresia ovariana, plus un inhibitor de aromatază timp de 5 ani ca o opțiune de tratament adjuvant endocrin pentru femeile aflate în premenopauză, cu cancer de san cu receptori hormonal pozitivi la un risc mai mare de recurenta(vârstă tânără, tumora de grad inalt, implicarea ganglionilor limfatici).

La barbatii cu cancer de san daca necesita administrarea de inhibitori de aromataza se recomanda asocierea cu un agonist LHRH sau orhiectomie pentru a diminua functia testiculara.

Cei trei inhibitori de aromataza (anastrozole, letrozole, exemestane) au eficacitate tumorală similară și profil toxic similar. La unele femei care par să nu mai aibe menstruație după tratamentul cu tamoxifen și inițierea terapiei cu inhibitori de aromataza, funcția ovariană revine în normal. Aceste paciente este bine să fie monitorizate prin dozarea nivelului plasmatic al estradiolului și FSH. Dacă funcția ovariană se revine se întrerupe inhibitorul de aromataza și se revine tamoxifenul.

Supresia funcției ovariane(OFS)

Supresie ovariană(agonisti LHRH): analogi ai hormonului eliberator de gonadotrofine:

- – Goserelin (Zoladex) 3,6 mg s.c. o doză/lună sau 10,8 mg la 3 luni.
- – Leuprolide (Lupron) 7,5mg IM o doză/lună sau 22,5 mg IM la 3 luni sau 30 mg IM la 4 luni.
- – Triptorelin (Trelstar) 3,75 mg IM la 28 de zile sau 11,25 mg la 3 luni sau 22,5 mg la 6 luni.

Supresie ovariană poate fi obținută cu analogi LHRH (goserelin, leuprolid, triptorelin). Supresia ovariană utilizează agonisti ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) care determină suprimarea secreției hipofizare a hormonului luteinizant (LH) și hormonului stimulator al foliculilor(FSH) și reduce producția ovariană de estrogen. Agonisti LHRH disponibili includ *goserelin*, *leuprolide* și *triptorelin* și atunci când sunt utilizați pentru supresia ovariană trebuie

administrati ca injecții lunare, deoarece produsele depot la 3 luni nu suprima fiabil nivelurile de estrogen la toate pacientele.

De obicei se administreaza pe o durata de 2-5 ani. Asocierea inhibitorilor de aromataza la supresia ovariana se recomanda la pacientele cu risc crescut de recidiva (varsta tanara < 35 ani, grading G3, invazie ganglionara).

Date recente din studiile randomizate TEXT SOFT, care evalueaza terapia adjuvanta endocrina au aratat ca exemestan un inhibitor de aromataza, plus suprimarea ovariana reduc semnificativ recurentele, comparativ cu tamoxifen plus supresie ovariana.

Pe baza rezultatelor studiilor SOFT și TEXT, panelul NCCN a inclus supresia ovariana, plus un inhibitor de aromatază timp de 5 ani ca o opțiune de tratament adjuvant endocrin pentru femeile aflate în premenopauză cu cancer de san cu receptori hormonal pozitivi la un risc mai mare de recurenta (vârsta tânăra, tumora de grad inalt, implicarea ganglionilor limfatici).

In cele doua studii (TEXT și SOFT) exemestan(25 mg/zi) a fost comparat cu tamoxifen(20 mg/zi) la 4.690 de femei aflate in premenopauza care au suferit o ablatie/supresie ovariana. Supresia ovariana s-a obtinut cu triptorelin 3,75 mg la 28 de zile timp de 5 ani.

Utilizarea exemestan a condus la o diferenta semnificativa in DFS (DFS la 5 ani de 91,1% în grupul cu exemestan si supresie ovariana vs 87,3% in grupul cu tamoxifen si supesie ovariana).

Nu s-a raportat nici o diferență în OS între cele doua grupuri(OS la 5 ani de 95,9% în grupul cu exemestan si supresie ovariana vs. 96,9% în grupul cu tamoxifen si supresie ovariana).

Valoarea adaugarii supresiei ovariene (prin agonisti de LHRH) sau ablatiei ovariane este controversata, in special la pacientele la care s-a administrat chimioterapie, care frecvent dezvolta insuficienta ovariana ca o consecinta a tratamentului citostatic. Amenoreea indusa de chimioterapie s-a demonstrat ca este legata de rezultatele bune pe termen lung.

Ablatia ovariana (chirurgicala sau radiologic)

Determina beneficiu numai la femeile < 50 de ani. Reduce sansa anuala de recidiva cu 25% si a mortalitatii cu 24%. La femeile la care s-au administrat chimioterapie si ablatie ovariana beneficiul a fost mai mic cu o reducere a riscului de recidiva de 10% si a mortalitatii de 8%. Ablatia ovariana sau radiologica si chimioterapia tip CMF sunt similare ca eficienta la pacientele premenopauzale cu receptori hormonal pozitivi. Dovezile initiale sustin ca ablatia ovariana este similara cu tratamentul hormonal cu agonisti sau antagonisti LHRH. Combinatia supresie ovariana plus terapie hormonal poate fi superioara supresiei ovariene. Nu se stie inca daca exista beneficiu la femeile in premenopauza la care s-a efectuat supresie

ovariana si care au primit chimioterapie adjuvanata. Nu se stie inca daca ablatia ovariana este superioara administrarii de Tamoxifen la femeile in premenopauza.

Controlul Fertilitatii si Nasterii

- Toate pacientele in premenopauza trebuie să fie informate cu privire la impactul potențial al chimioterapiei asupra fertilității și întrebate despre dorința lor de potențiale sarcini viitoare. Pacientele care doresc sarcini viitoare ar trebui să fie trimise la specialiști in fertilitate înainte de chimioterapie și /sau terapia endocrina, pentru a discuta optiunile bazate pe specificul pacientului, stadiul boli și biologia (care determină urgența, tipul și secvența tratamentului).
- Deși amenoreea apare frecvent în timpul sau după chimioterapie, se pare că majoritatea femeilor mai tinere de 35 ani isi reia menstruatia în termen de 2 ani de la terminarea chimioterapiei adjuvante.
- Menstrele și fertilitatea nu sunt legate în mod necesar. Absența menstruației regulate, în special în cazul în care pacienta a luat tamoxifen, nu implică în mod necesar lipsa de fertilitate. Pe de altă parte, prezența menstruației nu garantează fertilitatea. Sunt disponibile date limitate cu privire la continuarea fertilitatii după chimioterapie.
- Pacientele nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu radioterapie, chimioterapie sau terapiei endocrina.
- Cu toate că datele sunt limitate, controlul nașterilor pe bază de hormoni este descurajata, indiferent de statusul receptorilor hormonali ai cancerului pacientei.
- Metode alternative de control ale nașterii includ dispozitive intrauterine (DIU), metode de barieră, sau pentru pacientele fără intenție de sarcini viitoare, ligatura trompelor sau vasectomia pentru partener.
- Studii randomizate au arătat că supresia ovariana cu terapia agonista de GnRH administrata în timpul chimioterapiei adjuvante la femeile aflate în premenopauză cu tumori cu RE negativi poate prezerva functia ovariana si diminua probabilitatea amenoreei induse de chimioterapie.
- Alăptarea la san, dupa tratamentul cancerului de san care conserva sanul, nu este contraindicată. Cu toate acestea, cantitatea și calitatea laptelui matern produs de sânul „conservat” poate să nu fie suficient sau pot lipsi unele dintre substanțele nutritive necesare. Hrănirea la sân în timpul tratamentului activ cu chimioterapie și terapie endocrina nu este recomandata .
- experiențe istorice mai mici la pacientele cu boală cu RE negativi au raportat rezultate contradictorii în ceea ce privește efectul protector al terapiei cu agonisti GnRH asupra fertilității.

Principii

Fiecare vizită ar trebui să includă un istoric detaliat, simptome și examinare fizică. În afară de mamografie de rutină ± ultrasonografia sanului, un RMN al sânului poate fi indicat pentru pacientele tinere, în special în cazurile de țesut mamar dens și predispoziție genetică sau familială. Ultrasonografia poate fi luată în considerare și în urmărirea carcinoamelor lobulare invazive.

Exercițiul regulat oferă beneficii funcționale și psihologice și, eventual, reduce riscul de recurență.

Prin urmare, exercițiul regulat este o recomandare relativ simplă și eficientă și ar trebui să fie făcută tuturor pacienților după tratamentul cancerului de sân. Creșterea în greutate și obezitatea sunt susceptibile să afecteze în mod negativ prognosticul cancerului de sân.

Consilierea nutrițională ar trebui recomandată ca parte a îngrijirilor supraviețuitorilor pentru toți pacienții obezi.

Utilizarea terapiei de reinlocuire hormonală(HRT) crește riscul de recurență și este de obicei contraindicată.

Facilitățile și serviciile de reabilitare specializate sunt indispensabile pentru a reduce sechelele fizice, psihologice și sociale ale tratamentului cancerului de sân. Principalele obiective ale fizioterapiei ar trebui să includă prevenirea și tratamentul limfedemului, asigurarea unei game complete de mișcări ale brațului și umărului și prevenirea sau corectarea defectelor posturale rezultate în urma mastectomiei. Nu există date care să indice că orice tip de fizioterapie poate crește riscul de recidivă. Când este indicată fizioterapia, pacienților nu trebuie să li se refuze accesul la serviciile de reabilitare.

Datele disponibile, deși cu unele limitări, confirmă siguranța sarcinii după tratamentul cancerului de sân. Sarcina poate fi luată în considerare după finalizarea CHT, RT și terapiei anti-HER2; pentru boala RE-pozitivă, se recomandă, de asemenea, completarea a cel puțin 18 luni de terapie endocrină(TE).

Nu există date care să sprijine sfatul pacienților care au fost supuși disecției ganglionare axilare de a evita canularea, venesectia și monitorizarea tensiunii arteriale în brațul ipsilateral.

Se recomandă începerea promptă a tratamentului cu antibiotice a ranilor potențial infectate de pe brațul ipsilateral, în special după disecția ganglionară axilară(ALND).

Urmărirea pacienților cu cancer mamar stadiile I, II, III

-istoric și examen clinic la 3 luni în primii 2 ani, la 6 luni în următorii 3 ani și apoi anual.

-screening-ul periodic pentru modificările din istoricul familial și consiliere genetică dacă este indicat.

-educarea, monitorizarea și gestionarea pacienților cu limfedem.

-mamografie cu sau fără US și RMN atunci când este necesar la fiecare 12 luni.

Studiile indică faptul că mamografia anuală este corespunzătoare pentru supravegherea pacienților cu cancer de sân care au avut chirurgie conservatoare a sanului și radioterapie cu nici un avantaj clar pentru imagistica la interval mai scurt. Pacientele trebuie să aștepte 6 până la 12 luni de la încheierea tratamentului cu radiații, pentru a începe supravegherea mamografică anuală. Constatările suspecte la examinarea fizică sau imagistica de supraveghere ar putea justifica un interval mai scurt între mamografii.

-imagistică de rutină a sanului reconstruit nu este indicat

-Evaluarea densității osoase periodice este recomandată pacienților pe inhibitori de aromataza(AI) sau în curs de terapie supresoare ovariană(OFS).

-Pacienții trebuie încurajați să adopte un stil de viață sănătos, inclusiv modificarea dietei și exerciții fizice.

-terapia de reinlocuire hormonală (HRT) nu trebuie utilizată de obicei

-în absența semnelor și simptomelor care sugerează boala recidivantă clinic, nu există nici un indiciu pentru studii de laborator sau imagistice pentru screeningul metastazelor.

-pacientele în tratament cu tamoxifen: evaluare anuală ginecologică în cazul în care uterul este prezent.

-pacientele în tratament cu inhibitor de aromatază sau care prezintă insuficiență ovariană secundară la tratament trebuie să aibă monitorizarea oaselor, cu o determinare a densității minerale osoase inițial și periodic după aceea.

-Nu se recomandă utilizarea de estrogen, progesteron sau modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen pentru tratarea osteoporozei sau osteopeniei la femeile cu cancer de sân.

Utilizarea unui bifosfonat sau denosumab este acceptabilă pentru a menține sau pentru a îmbunătăți densitatea minerală osoasă. Durata optimă a terapiei, nu a fost încă stabilită.

Durata peste 3 ani nu este cunoscută. Factorii care se iau în considerare pentru durata tratamentului anti-osteoporoza includ densitatea minerală osoasă, răspunsul la terapie și factorii de risc pentru pierderea continuă de masă osoasă sau de fractură. Femeile tratate cu un bifosfonat sau denosumab ar trebui să se supună unui examen dentar preventiv înainte de inițierea tratamentului și ar trebui să ia suplimente de calciu și vitamina D.

– Evaluarea și încurajarea aderenței la tratamentul adjuvant endocrin.

– Dovezile sugerează ca stilul de viață activ, dieta sănătoasă, consumul limitat de alcool, precum și realizarea și menținerea unei greutăți corporale ideale (IMC 20-25) poate conduce la rezultate optime în cancerul de sân.

Principii de Monitorizare a Bolii Metastatice(stadiul IV)

Monitorizarea simptomelor și a încărcăturii tumorale în timpul tratamentului cancerului de sân metastatic este importantă pentru a determina dacă tratamentul furnizează beneficii și că pacientul nu are o toxicitate de la un tratament inefficient. Monitorizarea include evaluarea periodică a simptomelor, examenul fizic, teste de laborator de rutină, studii de imagistică și biomarkeri de sânge acolo unde este cazul. Rezultatele monitorizării sunt clasificate ca răspuns/răspuns continuu la tratament, boala stabilă, incertitudine în ceea ce privește starea bolii și progresia bolii.

Definiția progresiei bolii:

Este nevoie de dovezi clare de progresia bolii a unuia sau mai multora dintre acești factori pentru a stabili progresia bolii, fie datorită terapiei inefficiente fie rezistenței dobândite a bolii la un tratament aplicat. Progresia bolii poate fi identificată prin dovezi de creștere sau agravare a bolii la sediile cunoscute anterior de boală și/sau a apariției unor noi sedii de boala metastatică.

Datele care indică progresia bolii includ:

- agravarea simptomelor, cum ar fi durerea sau dispnee
- dovada de agravare a bolii, sau boala nouă la examenul fizic
- declinul statusului de performanță
- scădere în greutate inexplicabilă
- creșterea fosfatazei alcaline, ALT, AST sau bilirubinei
- hipercalcemia
- noi anomalii radiografice sau creșterea dimensiunii anomaliilor radiografice preexistente
- noi zone de anomalie pe imagistică funcțională (de exemplu, scanare osoasă, PET/CT scan)
- markeri tumorali în creștere (de exemplu, CEA, CA15-3)

Frecvența de monitorizare:

Frecvența optimă a repetării testării este incertă și se bazează în primul rând pe strategiile de monitorizare utilizate în trialurile clinice ale cancerului de sân.

Frecvența monitorizării trebuie să echilibreze nevoia de a detecta boala progresivă, de a evita toxicitatea inutilă a oricărei terapii inefficiente, utilizarea resurselor și de a determina costul.

Reevaluarea activității bolii trebuie efectuată la pacientele cu semne noi sau de agravare a semnelor sau simptomelor bolii, indiferent de intervalul de timp de la studiile anterioare.

Examenul fizic, statusul de performanță, greutatea, Hemograma, FEV se evaluează inițial, apoi înainte fiecărui ciclu de chimioterapie și la 1-3 luni la pacientele pe terapie endocrină.

CT torace/abdomen/pelvis se efectueaza initial, apoi dupa 2-4 cure de chimioterapie si la 2-6 luni la pacientele pe terapie endocrina.

Scintigrafie osoasa se recomanda initial, apoi dupa 4 cicluri de chimioterapie si dupa 4-6 luni la pacientele pe terapie endocrina.

PET/CT este optionala la diagnosticul initial si nu se recomanda ca monitorizare.

Markerii tumorali se recomanda optional.

La pacientele cu boala stabila pe termen lung, frecventa monitorizarii poate fi redusa.

Cancerul de San in timpul sarcinii

Cancerul de san ce apare concomitent cu sarcina este un eveniment clinic rar. Într-un studiu al registrelor de internari din California, au existat 1,3 cancere de san diagnosticate la 10.000 de nou-născuti vii. Din păcate, cancerul de san in timpul sarcinii este cel mai adesea cu ganglioni axilari pozitivi si tumora primara cu dimensiune mare. Histologic tumorile sunt slab diferite, sunt mai frecvent ER / PR negative si aproximativ 30% sunt HER2-pozitiv. Diagnosticul este adesea întârziat deoarece nici pacienta si nici medicul nu suspecteaza malignitatea.

Evaluarea pacientei gravide cu cancer de san suspectat, trebuie să includă un examen clinic cu o atentie deosebită la san si ganglionii limfatici regionali.

Mamografie de san cu ecranare se poate face în conditii de sigurantă si exactitatea este raportată a fi mai mare decât 80%.

Ultrasonografia de san si a ganglionilor limfatici regionali poate fi utilizata pentru a evalua extensia bolii si de asemenea pentru a ghida biopsia. Ultrasonografia a fost raportata ca fiind anormala în până la 100% din cancerele de san ce apar in timpul sarcinii.

Biopsia pentru evaluarea citologica a unei mase suspecte de san se poate face cu FNA(aspiratie cu ac fin) a sanului si ganglionilor limfatici suspecti. Cu toate acestea, tehnica preferata este core-biopsia cu ac special.

Ultrasonografia de san si a ganglionilor limfatici regionali poate fi utilizata pentru a evalua extensia bolii si de asemenea pentru a ghida biopsia. Ultrasonografia a fost raportata ca fiind anormala în până la 100% din cancerele de san ce apar in timpul sarcinii.

Biopsia pentru evaluarea citologica a unei mase suspecte de san se poate face cu FNA(aspiratie cu ac fin) a sanului si ganglionilor limfatici suspecti. Cu toate acestea, tehnica preferata este core-biopsia cu ac special. Acest lucru oferă tesut pentru confirmarea histologică a bolii invazive, precum si tesut adecvat pentru analiza receptorilor hormonali si HER2.

Evaluarea pentru stadializarea pacientei gravide cu cancer de san poate fi ghidată de stadiul bolii clinice. Studiile de stadializare ar trebui să fie adaptate pentru a minimiza expunerea fatului la radiatii. Pentru tumorile cu noduli(ganglioni) axilari negativi, T1-T2, sunt adecvate o radiografie toracica(cu ecranare), evaluarea functiei hepatice si a functiei renale si o hemograma completa.

La pacientele care au ganglioni pozitivi sau leziuni de san T3, în plus față de cele de mai sus, se recomanda o ecografie a ficatului si luarea în considerare a unui RMN screening al coloanei vertebrale toracice si lombare fără contrast. Documentatia prezentei metastazelor poate modifica planul de tratament si influenta decizia pacientei în ceea ce priveste mentinerea sarcinii. Evaluarea sarcinii ar trebui să includă o consultare medicala materno-fetala si revizuirea antecedentelor materne de risc, cum ar fi hipertensiunea arteriala, diabetul si complicatii cu sarcini anterioare. Este necesara documentatia de crestere si dezvoltare a fatului si varsta fatului prin mijloace de evaluare ultrasonografice. Estimarea datei probabile a nasterii va ajuta la planificarea chimioterapiei sistemice. În plus, consultarea medicala materno-fetala ar trebui să includă consiliere în ceea ce priveste mentinerea sau întreruperea sarcinii.

Consilierea pacientei gravide cu cancer de san ar trebui să includă o revizuire a optiunilor de tratament, care includ mastectomie sau chirurgie conservatoare a sanului, precum si utilizarea de tratament sistemic.

Procedura chirurgicala cea mai frecventa a fost mastectomia radicala modificata. Cu toate acestea, chirurgia conservatoare a sanului este posibila dacă radioterapia poate fi amânată pentru perioada de dupa nastere si terapia chirurgicala conservatoare a sanului pare să nu aibe un impact negativ asupra supravietuirii. Când se efectuează o interventie chirurgicală la 25 săptămâni de gestatie sau mai târziu, specialisti obstetricieni si prenatali trebuie să fie la fata locului si disponibili imediat în caz de nastere precipitata a unui fetus viabil.

Biopsia ganglionului santinela(BGS). Desi există un număr limitat de rapoarte de cazuri izolate si studii mici retrospective care au evaluat utilizarea biopsiei ganglionului sentinela(BGS) la pacientele gravide, sensibilitatea si specificitatea procedurii nu a fost stabilită în această situatie. Astfel, nu există suficiente date pe care sa se bazeze recomandările pentru utilizarea sa la femeile gravide. Deciziile legate de utilizarea de biopsia BGS în timpul sarcinii ar trebui să fie individualizate. O revizuire a contraindicatiilor relative si absolute a biopsiei ganglionului sentinela a ajuns la concluzia că *biopsia ganglionului santinela nu ar trebui să fie oferita femeilor gravide sub 30 de saptamani de gestatie*. Există date limitate cu rapoarte numai de cazuri si estimări ale dozei de iradiere fetala cu

privire la utilizarea radiotrasorilor activi (de exemplu, technetiu 99m sulf coloidal). *Isosulfan albastru sau albastru de metil pentru procedurile de biopsie a ganglionului santinela este descurajată în timpul sarcinii.*

Chimioterapia. Indicațiile pentru chimioterapie sistemică sunt aceleași la pacienta gravidă ca și la pacienta negravidă cu cancer de sân, cu toate că chimioterapia nu ar trebui să fie administrată în niciun moment în timpul primului trimestru de sarcină. Cea mai mare experiență în timpul sarcinii a fost cu antraciclinele și agenții alchilanti. Datele colectate de expunere a uterului la chimioterapie *indică faptul că primul trimestru are cel mai mare risc de malformații fetale.* Riscurile de malformații fetale în al doilea și al treilea trimestru sunt de aproximativ 1,3% care nu diferă de cea a nou-născuților nepuși la chimioterapie în timpul sarcinii. Dacă tratamentul sistemic este inițiat, este necesar monitorizarea fetală înainte de fiecare ciclu de chimioterapie.

Chimioterapia în timpul sarcinii nu ar trebui să se administreze după săptămâna 35 de sarcină sau în ultimile 3 săptămâni planificate pentru naștere pentru a se evita complicațiile hematologice potențiale din timpul nasterii.

Datele dintr-un studiu prospectiv dintr-o singură instituție, arată că *chimioterapia FAC (5-FU 500 mg / m² IV, zilele 1 și 4, doxorubicin 50 mg/m² în perfuzie intravenoasă timp de 72 de ore și ciclofosfamidă 500 mg/m² zi, IV, ziua 1) poate fi administrată cu relativă siguranță în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.*

Varsta gestatională medie la naștere a fost de 38 de săptămâni, mai mult de 50% dintre paciente au avut o naștere vaginală și nu au existat decese fetale. O actualizare a acestei experiențe a fost raportată pe 57 de femei tratate cu FAC în situație adjuvantă sau neoadjuvantă. Acolo au fost 57 de nou-născuți vii. Un sondaj al părinților/tutorilor a fost raportat asupra sănătății a 40 de copii. S-a raportat un copil cu sindrom Down și doi cu anomalii congenitale (picior stramb; reflux bilateral ureteral congenital). Copiii sunt raportați a fi sănătoși și progresa bine la școală.

Există date limitate privind utilizarea taxanilor în timpul sarcinii. Dacă este utilizat, panelul NCCN recomandă administrarea săptămânală de paclitaxel, după primul trimestru, dacă este indicat clinic.

Terapia antiemetică Ondansetron, lorazepam și dexametazona pot fi utilizate ca parte a regimului antiemetic pre-chimioterapie.

Trastuzumab Există rapoarte de caz doar, despre utilizarea trastuzumab în timpul sarcinii. Majoritatea acestor rapoarte de caz a indicat oligo- sau anhydramnios cu administrarea de trastuzumab; insuficiență renală fetală a avut loc într-un caz. *Dacă trastuzumab este indicat, acesta trebuie administrat în perioada postpartum;* panelul recomandă să nu se utilizeze Trastuzumab în timpul sarcinii.

Un raport de caz de expunere in primul trimestru la lapatinib in timpul tratamentului pentru cancerul de san a raportat o nastere necomplicata a unui nou-născut de sex feminin sănătos.

Terapia endocrina si radioterapia sunt contraindicate în timpul sarcinii. Terapia endocrina si radioterapia, dacă sunt indicate, nu trebuie initiate până în perioada postpartum. Comunicarea dintre medicul oncolog si specialistul medical materno-fetal este esentiala la fiecare vizită si pentru fiecare decizie de tratament pentru pacienta.