

CANCERUL MAMAR

- ***Cancerul mamar este cea mai frecventa forma de cancer diagnosticata la femei,fiind si prima cauza de deces prin cancer la acestea.***
- ***Apare din ce in ce mai frecvent la persoane tinere,fapt semnalat cu totul exceptional in urma cu 20-30 de ani.***

Desi exista cazuri de cancer mamar si la barbati, 99% din cazuri apar la femei.

Cancerul mamar consta in proliferarea anormala a celulelor transformate (maligne) de la nivelul epiteliului ductelor si lobulilor unui san.

Istoria naturala a cancerului mamar incepe de la prima celula maligna aparuta sub actiunea factorilor de risc si se termina cu distrugerea organismului gazda.

- ***EVOLUTIA NATURALA***
- ***Invazia locala se face prin 3 mecanisme:***
 - ***-invazia directa a parenchimului adiacent sub forma de ramificatii stelate care ajung in final la tegument sau fascia pectorala***
 - ***-invazia de-a lungul ductelor mamare***
 - ***invazia locala limfatica sau vasculara***
- ***Invazia regionala reprezinta metastazele ganglionare axilare, mamare interne si supraclaviculare***
- ***Se considera ca 45% dintre paciente au metastaze ganglionare axilare in momentul diagnosticului***

- ***Metastazele la distanta pot fi localizate in orice zona,dar cele mai frecvente sunt:***

***-osoase,
hepatice ,pulmonare;***

- ***mai rare:***

-cerebrale

-cutanate

-peritoneale

-maduva hematogena

- ***Factori de risc***
- ***Riscul de cancer mamar creste odata cu varsta:***
 - ***aceasta boala este mai rara la femeile sub 35 de ani;***
 - ***toate femeile de 40 si peste 40 de ani au risc pentru cancer mamar;***
 - ***cele mai multe cazuri apar la femei in varsta de peste 50 de ani;***
 - ***riscul de cancer mamar este crescut la femeile de peste 60 de ani.***
- ***Istoricul familial***
- ***– Riscul unei femei pentru cancer mamar este crescut daca mama, sora, fiica sau 2 sau mai multe rude apropiate, au antecedente de cancer mamar, in special daca au fost diagnosticate inaintea varstei de 50 de ani.***

- ***Femeile care mostenesc anumite mutatii genetice la nivelul genelor BRCA1 si BRCA2 au un risc mult mai mare de a face cancer mamar.***
- ***Rudele pacientilor cu cancer mamar, care poarta de asemenea, aceste modificari au risc mai mare de a dezvolta un cancer mamar, colonic sau ovarian.***
- ***Testele genetice sunt disponibile pentru determinarea mutatiilor genetice mult timp inainte de depistarea cancerului mamar.***
- ***In familiile in care exista mai multe femei cu antecedente de cancer mamar, testele genetice confirma sau infirma prezenta mutatiilor genetice cunoscute a creste susceptibilitatea pentru cancer mamar.***

APF

- *Perioada genital activa prelungita (varsta primei menstruatii mai mica de 12 ani si debutul menopauzei dupa varsta de 50 de ani cresc riscul de cancer mamar).*
- *- varsta inaintata la nasterea primului copil – Femeile care nasc primul copil dupa varsta de 30 de ani au risc mai crescut de a face cancer mamar fata de cele care au primul copil inainte de 30 de ani.*

APP

- *Patologia benigna a sanului(mastoza fibrochistica,fibroadenomul mamar)*
- *Obezitatea*
- *Disfunctii endocrine -hiperestrogenismul*

Hormonii

- **- Studiile de specialitate sugereaza ca terapia de substitutie hormonală facută mai mult de 4 ani crește riscul de cancer mamar.**
- **- Dieta și stilul de viață au fost studiați ca factori de risc –**
- **Femeile cu o dietă bogată în grăsimi sunt mai susceptibile de a face cancer mamar față de cele cu o dietă săracă în grăsimi.**
- **Consumul de băuturi alcoolice crește riscul pentru cancer mamar.**
- **Creșterea în greutate după menopauză, în special după menopauză naturală sau după vârsta de 60 de ani, poate crește riscul de cancer mamar.**
- **Trauma psihică, stresul cronic, traumatismele locale mici și repetate(profesie)**

- ***Simptomele cancerului mamar includ:***
 - ***formatiune tumorală (nodul) la nivelul sanului sau axilei recent aparuta***
 - ***modificarea marimii sau formeii sanului***
 - ***modificarea tegumentului sanului***
 - ***scurgeri sau sangerari la nivelul mamelonului care apar la exprimarea acestuia***

Examinarea clinica a sanilor

Consta in examinarea (inspectia, palparea) sanului

si a axilei pentru depistarea unor formatiuni anormale cu/fara adenopatii.

In cazul prezentei unei/unor formatiuni tumorale se descriu:

- numar***
- localizare***
- dimensiuni***
- consistenta***
- limite***
- mobilitate pe planul profund***
- raporturile cu tegumentul supraiacent***

- **Mamografia** este radiografia mamară care poate, adesea, depista tumori care sunt prea mici pentru a putea fi palpate de medic. Utilitatea mamografiei variază în funcție de vârstă, la vârstă perimenopauză fiind cea mai utilă.

Modificări întâlnite:

- -opacități neomogene, cu contur difuz, neregulat, cu prelungiri în parenchimul glandular
- -microcalcificări
- -retractia tegumentului, mamelonului

- Ecografia mamara – se recomanda in cazul in care examinarea clinica depisteaza un nodul mamar, fiind indicata mai ales la femeia in perioada genital activa.
- Ecografia mamara este folosita pentru localizarea si diferentierea modificarilor, incluzand formatiunile nodulare solide sau chistice;
- RMN (Rezonanta magnetica nucleara) este mult mai sensibila fata de mamografie , utila in detectarea tumorilor la femeile care au un istoric familial de cancere mamare semnificativ.
- Este adesea folosita si pentru diferentierea nodulilor solizi de "nodulii" cu continut lichidian (mastoza chistica)
- PET –CT(Tomografie cu emisie de pozitroni) – indicata in special in modificarile infraclinice de la nivelul sanului evidentiuate prin alte metode imagistice.

•

- ***Diagnosticul de certitudine***
- ***Punctia –biopsie –se preleva fragment de tesut tumoral pentru ex. histopatologic***
- ***Punctia aspirativa cu ac fin –se preleva celule din tumora si ganglioni –ex.citologic- nu se mai utilizeaza pt. diagnostic!***
- ***Excizia tumorii –ex.histopatologic extemporaneu***

- ***EXAMENUL HISTOPATOLOGIC***
- ***Carcinom ductal "in situ" –proliferarea celulelor epiteliale ductale***
 - tipuri:-comedocarcinom***
 - cribriform***
- ***Carcinom ductal invaziv***
 - medular-aspect circumscris-***
metastazeaza ganglionar rar;
 - tubular-bine diferentiat,aspect radiar;***

- ***EVALUAREA EXTENSIEI REALE A BOLII***
- ***Radiografie pulmonara***
- ***Ecografie abdominala***
- ***Tomografie computerizata - torace, abdomen, cerebrala***
- ***Scintigrafie osoasa***
- ***Ex. ginecologic***
- ***CA15.3 ,CA125***
- ***Fosfataza alcalina, G-GTP***

- ***STADIALIZARE***
- ***Stadializarea are loc după anumite norme și folosește trei noțiuni cheie, care servesc drept criterii decisive:***
 - ***T- tumora***
 - ***N- ganglionii limfatici***
 - ***M- metastaza***
- ***De aceea, se mai folosește și termenul de Sistem TNM.***

- **Categoriile de T (tumoră) sunt:**
- ***T0 = tumora primară nu poate fi depistată;***
- ***T1 = tumora primară –diametrul maxim 2 cm;***
- ***T2 = tumora primară are o dimensiune cuprinsă între 2-5 cm;***
- ***T3 = tumora primară este mai mare de 5 cm;***
- ***T4 = tumoră de orice mărime, extinsă la peretele toracic (a) , la nivelul tegumentului (b), la ambele (c), sau mastita carcinomatoasa (d)***

- **Categoriile folosite pentru N (ganglioni) sunt:**
- ***N0 = nu exista invazie in ganglionii limfatici regionali;***
- ***N1 = metastaze la nivelul***
- ***ganglionilor axilari, dar ganglionii sunt mobili;***
- ***N2 = la fel ca N1, dar ganglionii limfatici sunt fixați între ei/sau la structurile adiacente***
- ***N3=invazia ggl. mamari interni(a), subclaviculari(b)/supraclaviculari(c)***

- ***Categoriile folosite pentru M (metastază) sunt:***
- ***M0 = nu se poate dovedi clinic existența metastazelor în organism;***
- ***M1 = se constată existența tumorilor secundare diseminate în alte organe.***

- ***STADIALIZAREA TNM***
- ***Stadiul I – T1ab,c,N0,M0***
- ***Stadiul II A-T1,N1,M0***
- ***-T2,N0,M0***
- ***Stadiul IIB-T2,N1,M0***
- ***-T3,N0,M0***
- ***Stadiul IIIA-T3,N1,M0***
- ***-T1,2,3,N2,M0***
- ***Stadiul IIIB-T4,N1,2,M0***
- ***-orice T,N3,M0***
- ***Stadiul IV -orice T,orice N,M1***

***TRATAMENTUL
CANCERULUI
MAMAR***

- **TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR**
- **Tipurile de tratament pentru cancerul mamar sunt:**
 - 1. Extirparea chirurgicala - procedeele de extirpare sunt:**
 - **excizia sectoriala –interventie ce conserva sanul**
 - **extirparea intregului san (mastectomie)**
 - 2. Radioterapia**
 - 3. Chimioterapia**
 - 4. Terapia hormonală cu Tamoxifen sau un inhibitor de aromataza**
 - 5. Terapie biologică cu anticorpi monoclonali care blochează proteina HER-2 sau anti VEGFR -antiangiogenetica**

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- ***fie mastectomie (extirparea sanului),
fie extirparea tumorilor mamare cu
conservarea (pastrarea) sanului.***
- ***Este necesara explorarea ganglionilor
axilari ,fie prin limfadenectomia
axilara(extirparea unora dintre
ganglionii axilari),fie prin biopsirea
ganglionului santinela;***

Interventia conservatoare consta in excizia formatiunii tumorale si a unei portiuni din zona invecinata.

MASTECTOMIE SIMPLA

- Chiar si daca este extirpata intreaga zona afectata vizibila intraoperator, de cele mai multe ori, este necesar tratament adjuvant :***

radioterapia, chimioterapia, terapia hormonală efectuate după intervenția chirurgicală pentru a distruge orice celulă canceroasă restantă în organism (boala minimă reziduală).

- ***Biopsia ganglionului limfatic santinela afecteaza mai putin mobilitatea membrului superior de pe partea interventiei chirurgicale, determina mai putina durere si mult mai rar limfedem fata de limfadenectomia axilara extinsa***
- ***In stadiile local avansate se poate recomanda chimioterapia si/sau radioterapia (neoadjuvante) inainte de interventia chirurgicala pentru a reduce dimensiunile tumorii canceroase.***

- **CHIMIOTERAPIA**
- ***In functie de mai multi factori, cum ar fi marimea tumorii, stadiul bolii si invadarea ganglionilor, se recomanda chimioterapia adjuvanta sau neoadjuvanta .***
- ***Chimioterapia este inca tratamentul cel mai utilizat in cancerul mamar metastazat.***

Scopurile chimioterapiei in cancerul mamar
-adjuvant- stadii incipiente
-neoadjuvant- stadii local-avansate
-paleativ- stadiu metastatic

- ***Efectele adverse ale chimioterapiei depind de tipul de citostatic administrat.***
- ***In acelasi timp, efectele adverse ale unui medicament variaza de la o persoana la alta.***
- ***Monitorizarea efectelor secundare ale chimioterapiei este obligatorie, toxicitatea hematologica fiind efectul secundar cel mai limitativ .***

Radioterapia

Utilizeaza radiatii gamma sau particule accelerate cu energie inalta pentru a distruge celulele tumorale restante loco-regional post-operator sau a reduce dimensiunile tumorii.

Radioterapia

- ***Este un tratament standard al cancerului mamar si se poate asocia cu chimioterapia in stadiile local-avansate***
- ***Paleativ se indica in boala metastatica: metastaze osoase,cerebrale***
- ***In studiu -procedurile de iradiere mamara partiala –ce folosesc implante radioactive pentru 1-5 zile care ar inlocui radioterapia traditionala de 5 saptamani***

HORMONOTERAPIA

Daca celulele maligne mamare au receptori estrogenici si progesteronici, se recomanda Hormonoterapie

Hormonodependența

constă în prezența de receptori pe suprafața celulelor tumorale pentru hormoni, prin intermediul cărora hormonul poate pătrunde în celula neoplazică și poate favoriza multiplicarea acesteia prin acțiunea sa asupra ADN-ului.

- ***Complexul dimer estrogen-ER se leaga la anumite secvente ale ADN-ului responsive la prezenta de estrogeni si care sunt situate in regiunile reglatoare ale genelor estrogen-sensibile.***

Femeile care sunt in post-menopauza si care prezinta receptori estrogenici pot avea un beneficiu aditional prin administrarea inhibitorilor de aromataza, dupa 2-3 ani de tratament cu Tamoxifen ,sau inhibitori de aromataza ca prima linie de tratament hormonal.

- La femeia in postmenopauza sursa principala de estrogeni o reprezinta conversia periferica a androstendionului si testosteronului de origine suprarenaliana in estrona ,respectiv estradiol.***
- Acest proces este mediat de enzima numita aromataza.***

Inhibitia ovariana-in scop
hormonosupresiv –indicata la pacientele
in perioada genital

activa ,cu receptori hormonal pozitivi :

chirurgicala -îndepărtarea chirurgicală a
ovarelor (ovarectomie)

medicamentoasa -analogi LH-RH

(aşa-numitele GnRH-Gonadotropin-
Releasing-Hormone)- blochează sinteza
ovariana de estrogen

prin tratament radiant(putin folosita in prezent)-
iradiere pelvina-15 Gy

- ***TERAPIA MOLECULARA TINTITA***
- ***HER2 este un receptor tirozin-kinazic situat pe suprafata membranei celulare si care este implicat ,in mod normal,in caile de transductie a semnalului ce conduc la procesele de crestere si diferentiere celulara.***
- ***Gena HER2 este o proto-oncogena localizata pe bratul lung al cromozomului uman 17.***

TERAPIA MOLECULARA TINTITA

- ***HER2 neu(receptorul 2 pentru factorul de crestere epidermala uman)este o proteina care, atunci cand este supraexprimata, confera o agresivitate crescuta cancerului mamar.***
- ***In aprox.25-30% dintre cazurile de cancer mamar apare o amplificare a exprimarii HER2, puternic stimulator al proliferarii celulare.***

Trastuzumab (Herceptin)este un anticorp monoclonal umanizat care are ca tinta specifica receptorul HER2 de la nivelul membranei celulare.

Numai tumorile cu HER2 amplificat raspund la tratamentul cu Trastuzumab.

- ***Angiogeneza ce are loc sub actiunea TAF este un proces caracteristic intalnit atat la tumora primara cat si la nivelul metastazelor.***
- ***In acest proces un rol important il are factorul de crestere endotelial vascular (VEGF) circulant care determina cresterea vaselor sanguine,actionand prin intermediul receptorilor pentru acest factor***
- ***(VEGFR).***

Rolul de blocare a actiunii acestui factor il are Bevacizumab-ul (AVASTIN) care se leaga de factorul de crestere endotelial vascular,impiedecandu-l sa-si produca efectul.

Tumorile maligne nu-si mai pot crea propriile vase sanguine,fiind private de oxigen si elemente nutritive,ceea ce duce la incetinirea evolutiei procesului neoplazic.

Acest tratament si-a dovedit eficienta in cancerul mamar metastazat triplu negativ, ceea ce a condus la cresterea duratei de supravietuire ,dar si a calitatii vietii.

Cancerul mamar se individualizeaza ca o prioritate la nivel mondial prin incidenta si mortalitatea crescute la sexul feminin.

Progresele realizate in diagnosticul si terapia cancerului mamar au dus la o crestere semnificativa a duratei de supravietuire si la o calitate a vietii superioara, tendinta ce se va mentine in continuare.