
CANCERUL MAMAR

Epidemiologie

Cancerul mamar este cea mai frecventa forma de cancer diagnosticata la femeii, 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. Cancerul mamar ramane o boala frecventa la femeile in varsta de peste 50 de ani. Riscul de cancer mamar la femeile intre 30 si 40 de ani este de aproximativ 1 la 250 de femei, in timp ce pentru femeile intre 40 si 50 de ani este de 1 la 70.

Datorita valorilor sale estetice deosebite si datorita faptului ca sanul a reprezentat intotdeauna un simbol marcant al feminitatii, implicatiile cancerului mamar in statusul psihologic al femeii sunt deosebite. Desi exista cazuri de cancer mamar si la barbati, 99% din cazuri apar la femeii.

Factori de risc

- *Vârsta* - riscul de cancer mamar creste odata cu varsta: aceasta boala este mai rara la femeile sub 35 de ani; toate femeile peste 40 de ani au risc pentru cancer mamar; cele mai multe cazuri apar la femeii in varsta de peste 50 de ani; riscul de cancer mamar este crescut si la femeile de peste 60 de ani;
- *Istoricul familial* – riscul unei femeii pentru cancer mamar este crescut daca mama, sora, fiica sau doua sau mai multe rude apropiate au antecedente de cancer mamar, in special daca au fost diagnosticate inaintea varstei de 50 de ani. Persoanele 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. Alti factori de prognostic utili sunt proteinele Ki 67 (marker al proliferarii celulare) si proteina p53. Supraexpresia proteinei p53 identifica tumorile cu mutatii ale genei p53 care se asociaza cu factori prognostici de agravare (grad histologic inalt, ritm de proliferare celulara crescut si comportament clinic agresiv) si cu probabilitate scazuta de a raspunde la chimioterapie;
- *Antecedente personale fiziologice*: 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); nuliparitatea; 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;
- *Antecedente personale patologice:* patologia benigna a sanului (mastoza fibrochistica, fibroadenomul mamar); obezitatea; disfunctii endocrine – hiperestrogenismul;
 - *Hormonii:* studiile de specialitate sugereaza ca terapia de substitutie hormonală facuta mai mult de 4 ani creste riscul de cancer mamar;
 - *Dieta si stilul de viata* – femeile cu o dieta bogata in grasimi sunt mai susceptibile de a dezvolta un cancer mamar fata de cele cu o dieta saraca in grasimi; consumul de bauturi alcoolice creste riscul pentru cancer mamar; cresterea in greutate dupa menopauza, in special dupa menopauza naturala sau dupa varsta de 60 de ani, poate creste riscul de cancer mamar;
 - *Contraceptive orale* pe baza de estrogeni;
 - *Trauma psihica, stressul cronic;*
 - *Traumatismele locale* mici si repetate (legate de profesie).

Evoluție naturală

Cancerul mamar consta in proliferarea anormala a celulelor transformate (maligne) de la nivelul epiteliului ductelor sau 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.

Anatomia sânului

Sanul cuprinde tesutul glandular(glanda mamara) si tesutul celulo-adipos dispus intre lobii si lobulii glandulari, impreuna cu vasele sangvine,limfatice si nervi.

Limfaticele sanului - exista o fina retea limfatica pe fascia pectorala si se considera ca nu ar participa la raspandirea precoce a cancerului de san, din cauza dimensiunilor foarte mici ale acestor vase limfatice. Caile prin care celulele maligne desprinse din tumora sunt transportate limfatic:

-Calea principala axilara -cel mai important „canal” de drenare a limfei mamare spre axila

-Calea principala mamara interna este formata din vasele colectoare limfatice care dreneaza limfa cadranelor central si medial ale sanului.

Sistemul venos - reseaua venoasa superficiala a sanului (Haller) nu este responsabila de evolutia la distanta. Reteaua venoasa profunda a sanului este implicata in transportul celulelor maligne pe cale hematogena:

-vena axilara ce dreneaza sangele venos de la nivelul cadranelor externe ale sanului

-vene mamare interne ce dreneaza sangele venos de la nivelul cadranelor interne ale sanului

-venele intercostale ce dreneaza sangele venos de pe fata profunda a sanului.

Evoluția naturală

Invazia locala se face prin 3 mecanisme:

1. invazia directa a parenchimului adiacent sub forma de ramificatii stelate care ajung in final la tegument sau fascia pectorala
2. invazia de-a lungul ductelor mamare
3. 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.

Metastazarea la distanta se face, fie pe cale limfatica, initial, ulterior hematogena, fie direct pe cale hematogena. Metastazele la distanta pot fi localizate in orice zona,dar cele mai frecvente sunt:

- osoase, hepatice, pulmonare;
- mai rare: cerebrale , cutanate, peritoneale, maduva hematogena.

Diagnostic

Diagnostic clinic

Simptomele cancerului mamar includ:

- formatiune tumorala (nodul) la nivelul sanului sau axilei recent aparuta;
- modificarea marimii sau formei sanului;
- modificarea aspectului tegumentului sanului;
- scurgeri la nivelul mamelonului care apar la exprimarea acestuia.

Examinarea clinica a sanilor - inspectia, palparea sanului si a axilei pentru depistarea unor formatiuni anormale cu/fara adenopatii. In cazul prezentei unei/unor formatiuni tumorale se descriu:

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

Examenul clinic general poate evidentia modificari care se coreleaza cu extensia la distanta a procesului neoplazic:

- modificari la nivelul aparatului respirator in cazul pleureziei secundare (matitate la percutie, amplitudinea miscarilor respiratorii diminuata, lipsa transmiterii vibratiilor vocale, absenta murmurului vezicular);
- hepatomegalie;

- adenopatii axilare, supraclaviculare controlaterale, laterocervicale ipsi/controlaterale;
- rar - modificari la nivel abdominal corelate cu prezenta ascitei (in cazul carcinomatozei peritoneale).

Diagnostic paraclinic

- **Mamografia** - radiografia mamara care poate, adesea, depista tumori care sunt prea mici pentru a putea fi palpate de medic. Utilitatea mamografiei variaza in functie de varsta, la varsta postmenopauzala fiind cea mai utila. Modificari intalnite:
 - opacitati neomogene, cu contur difuz, neregulat, cu prelungiri in parenchimul glandular;
 - microcalcificari;
 - retractia/ ingrosarea tegumentului, retractia mamelonara.
- **Ecografia mamară** - 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 cancer mamar semnificativ;
- **PET-CT (Tomografie cu emisie de pozitroni)** – indicata in special in modificarile infraclinice de la nivelul sanului ce nu pot fi evidentiata prin alte metode imagistice.

Diagnostic de certitudine

Pentru confirmarea diagnosticului este necesară realizarea unei **biopsii** din leziunea primară sau dintr-un site metastatic, urmată de un **examen anatomopatologic**. Biopsia se poate realiza prin:

- **Punctia – biopsie** – se preleva fragment de tesut tumoral pentru examenul histopatologic;
- **Punctia aspirativa cu ac fin** – se preleva doar celule din tumora si ganglioni – examen citologic - nu se mai utilizeaza pt. diagnostic!
- **Excizia tumorii** (dimensiuni mici) – examen histopatologic extemporaneu.

Clasificare histopatologică:

- 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;
- Carcinom lobular
 - "in situ"

- invaziv

Stadializare

Evaluarea extensiei reale a bolii:

- radiografie pulmonara
- ecografie abdominala
- tomografie computerizata -torace, abdomen, pelvis(cerebrala- in anumite situatii)
- scintigrafie osoasa
- examen ginecologic
- markeri tumorali: CA15.3 ,CA125
- enzime: fosfataza alcalina, G-GTP

Cancerul mamar este stadializat prin sistemul TNM, bazat pe evaluarea a 3 parametri: dimensiunile și extensia tumorii primitive (T), extensia ganglionară (N) și extensia la distanță (M). Stadializarea clinica definește operabilitatea, stabilește tipul de tratament și estimează prognosticul.

Categoria T - tumora primară

- 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:
T4a: extinsă la peretele toracic;
T4b: la nivelul tegumentului;
T4c: la ambele;
T4d: mastita carcinomatoasa.

Categoria N – afectarea ganglionară

- 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 ganglionilor subclaviculari (**a**), mamari interni (**b**) / supraclaviculari (**c**)

Categoria M – metastaze la distanță

- M0:** nu se poate dovedi clinic existența metastazelor în organism
M1: se constată existența tumorilor secundare diseminate în alte organe

Clasificarea stadiala

Stadiu	T	N	M
Stadiul I	T1a,b,c	N0	M0
Stadiul IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Stadiul IIIA	T3	N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
Stadiul IIIB	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadiul IIIC	orice T	N3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

Tratament

Tipurile de tratament pentru cancerul mamar sunt:

1. CHIRURGIA - extirparea chirurgicala - procedeele de extirpare sunt:
 - excizia sectoriala – interventie ce conserva sanul
 - extirparea intregului san (mastectomie)
2. RADIOTERAPIA
3. CHIMIOTERAPIA
4. TERAPIA HORMONALA: Tamoxifen / Inhibitor de aromataza, Analog LH-RH,
5. TERAPIA BIOLOGICA: anticorpi monoclonali care blocheaza proteina HER-2, Terapia anti VEGFR – antiangiogenetica, anti CDK4,6
6. IMUNOTERAPIA

Tratamentul chirurgical

- extirparea tumorilor mamare cu conservarea (pastrarea) sanului;
- mastectomie radicala (extirparea sanului).

Este necesara explorarea ganglionilor axilari, fie prin limfadenectomia axilara (extirparea unora dintre ganglionii axilari), fie prin biopsierea ganglionului santinela. 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. Chiar daca este extirpata intreaga zona afectata vizibila intraoperator, de cele mai multe ori, este necesar tratament adjuvant: radioterapia, chimioterapia, terapia hormonala , terapia biologica, efectuate dupa interventia chirurgicala pentru a distruge orice celula maligna restanta (boala minima reziduala).

In stadiile local avansate se poate recomanda chimioterapia +/- radioterapia (neoadjuvante) - inainte de interventia chirurgicala pentru a reduce dimensiunile tumorii maligne si a distruge eventualele micrometastaze.

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, de asemenea, indicata in cancerul mamar metastazat (metastaze viscerale multiple).

Scopurile chimioterapiei în tratamentul cancerului mamar:

- *adjuvant* - stadii incipiente (cancer mamar Her2+ sau triplu negativ)
- *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.

Alte efectele secundare ale chimioterapiei:

- tract digestiv - greata, varsaturi, mucozita, stomatita;
- fanere - alopecie, afectarea unghiilor;
- cardiotoxicitate;
- hepatotoxicitate;
- nefrotoxicitate;
- neurotoxicitate.

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. 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;

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.

Cancerul mamar –cancer hormono –dependent

- 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 la menopauza si care au 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.

Inhibitia ovariana-in scop hormono-supresiv –indicata la pacientele in perioada genital activa ,cu receptori hormonal pozitivi :

- chirurgicala -îndepărtarea chirurgicală a ovarelor (ovarectomie)
- medicamentoasa -analogi LH-RH (așa-numitele GnRH-Gonadotropin-Releasing-Hormone)- blochează sinteza ovariana de estrogen.

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.

INHIBITORII DE AROMATAZA –ANASTROZOL,LETROZOL,EXEMESTAN - au demonstrat rezultate superioare in ceea ce priveste supravietuirea fara semne de boala (DFS) comparativ cu TAMOXIFEN

- initial (upfront)
- secvential -dupa Tamoxifen 2-3 ani
- dupa Tamoxifen 5 ani

Terapiile biologice

Dezvoltarea terapiilor moleculare țintite a împins mai departe terapiile cancerului pe drumul tratamentului personalizat.

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 protooncogena localizata pe bratul lung al cromozomului uman 17. 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.

Alte terapii anti-Her2: Pertuzumab, TDM-1, Lapatinib, Neratinib.

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.

Capacitatea de a declansa terapeutic apoptoza in celulele maligne reprezinta deasemenea o cale de abord promitatoare in viitor. Inhibarea caili PI3K/Akt/ mTOR implicata in reglarea cresterii celulare si proliferare-Everolimus .

Inhibarea kinazelor ciclin-dependente CDK 4si 6 legate de caile de semnalizare care conduc la proliferarea celulara, inhibarea acestora conducand la reducerea proliferarii celulare prin blocarea progresiei din faza G1 in faza S a ciclului celular- Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib.

BRCA

Imunoterapia

Mai multi inhibitori checkpoint care reactiveaza sistemul imun au demonstrat in studii clinice ca reprezinta o strategie anticancer eficienta la pacientele cu cancer mamar triplu negativ-

- Atezolizumab

-Tremelimumab

Concluzii

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

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.

In viitor vor exista foarte multe tratamente in cancerul mamar. Fiecare tip de cancer mamar trebuie tratat diferit. Pentru ca sunt diferite la nivel genetic, molecular, vor exista tratamente personalizate pe mutatiile din cancerul respectiv
