

## CANCERUL MAMAR

### **Epidemiologie**

Cancerul de san este cea mai frecventa malignitate la femei reprezentand între 20% si 32% din toate cancerule. 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 si 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 si 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 si 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, justificind aproape 1 din 3 cancerle 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 si este responsabil pentru aproape 30% din toate cazurile noi.

În 2018, numărul prevăzut de noi cancerle 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*

În România la femei incidența(ASR) estimată pentru cancerul de san în anul 2018 a fost de 51,6/100.000 populație, reprezentând 11,4% din toate cancerurile.

Mortalitatea(ASR) estimată la femei pentru anul 2018 a fost de 14,6/100.000 populație, reprezentând 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 înaintată 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).

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.

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.

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.

Hiperplazia ductala sau lobulara fara atipie

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.

Densitate mamografica ce ocupa >50% din volumul sanului.

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

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.

Carcinomul lobular in situse asociaza cu un risc de cancer invaziv al sanului de 8-11 ori fata de normal.

Hiperplazia lobulara atipica

4. Istoric familial de cancer al sanului bilateral sau cancer al sanului in premenopauza la mama, bunica, sora, fiica, matusa sau cancer de san sau ovarian la mama, bunica, sora, matusa.

Densitate mamografică ocupa >75% din volumul sanului.

**Screening** inseamna utilizarea testelor sau examenilor 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.

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  $\geq 40$  de ani se recomanda examenul clinic al sanului si mamografia anual, iar autoexaminarea sanului lunar.

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.

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.

Screeningul prin mamografie cu sau fara examen clinic va reduce mortalitatea prin cancer al sanului cu 1/3 la femeile cu varsta între 50-69 ani.

Mamografia nu trebuie introdusa ca metoda screening daca nu sunt disponibile resurse care sa asigure un screening eficient si de încredere a cel puțin 70% din grupa de varsta vizata adica femeile  $\geq 50$  de ani.

Daca mamografia este disponibila, prioritatea este de a o utiliza ca test diagnostic în special pentru femeile cu anomalii ale sanului detectate prin examenul clinic sau autoexaminare.

#### *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 hormonal estrogenici pozitivi. Tamoxifenul de asemenea previne aparitia cancerului de san invaziv la femeile diagnosticate cu carcinom ductal in situ (DCIS).

## Anatomie Patologica

Carcinom ductal/NST)-75-85%  
Carcinom Lobular -10 - 15 %  
Carcinom Mixt  
Carcinom Micropapilar  
Carcinom Metaplastic

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. Potrivit OMS, carcinomul fără tip special (NST) cuprinde mai multe modele, inclusiv modelul medular, cancerele cu expresie neuroendocrină și alte modele rare.

Există subtipuri rare de carcinom metaplastic (de exemplu, carcinom adenosquamos de grad scăzut și carcinom asemănător fibromatozei de grad scăzut) care sunt considerate a avea un prognostic favorabil fără terapii sistemice adjuvante.

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 solid sau încapsulat
- carcinom cribriform pur
- carcinom tubular
- carcinom adenochistic și alte carcinoame salivare
- forme rare low Grade de carcinom metaplastic

Pentru a se asocia cu un prognostic favorabil, tipul histologic favorabil nu trebuie să fie de grad înalt, trebuie să fie pur (>90% după cum este clasificat pe excizia chirurgicală, nu numai biopsia centrală) și trebuie să fie HER2 negativ. Dacă sunt prezente caracteristici patologice sau clinice atipice, se ia în considerare tratarea ca ductal/NST

Carcinomul papilar încapsulat (EPC) fără invazie convențională asociată este stadializat ca pTis, deoarece comportamentul este similar cu DCIS (AJCC). Carcinomul papilar solid (SPC) trebuie specificat ca fiind in situ sau invaziv pe baza criteriilor OMS, dar ambele forme au rezultate favorabile

***Determinarea receptorilor estrogenici(RE) și progesteronici(RP)*** sunt proceduri stabilite în rutina managementului pacienților cu cancer al sânului și sunt considerate parte esențială a evaluării tumorilor de sân nou diagnosticate. Totuși aceste determinări sunt în principal utilizate ca predictorii ai răspunsului la terapie și la tratamentul hormonal adjuvant. Metoda preferată pentru determinarea RE și RP este cea imunohistochimică .

*Se considera valori scăzute ale receptorilor estrogenici atunci când receptorii estrogenici(RE) au valori mai mici de 1-10%. Pentru receptorii progesteronici(PR) limita(cut-point) dintre valorile “low” și “high” a fost stabilită la  $\geq 20\%$  și care a corespuns cel mai bine subtipului Luminal A.*

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

Deși pacienții cu cancer cu colorație IHC pentru RE de 1%–100% sunt considerați ER-pozitivi și eligibili pentru terapii endocrine, există date mai limitate despre subgrupul de cancer cu RE-pozitive scăzute (1%-10%). Grupul RE-pozitiv scăzut(1% -10%)este eterogen, cu un comportament biologic raportat adesea similar cu cancerul ER-negativ; astfel, luarea deciziilor ar trebui să includă luarea în considerare individualizată a riscurilor versus beneficiile ale terapiei endocrine și a terapiilor adjuvante suplimentare. Testarea RH (ER și PR) prin IHC ar trebui să fie efectuată pentru orice cancer de sân primar sau metastatic folosind metodologia prezentată în cele mai recente ghiduri de testare a RH ASCO/CAP. DCIS ar trebui testat pentru ER (PR nu este necesar).

Testarea RE trebuie utilizată pentru a determina dacă un pacient este candidat pentru terapii endocrine.

Cancerle cu 1%–100% din celule pozitive pentru expresia RE sunt considerate RE-pozitive. Pacienții cu aceste rezultate sunt considerați eligibili pentru terapii endocrine (se aplică pentru DCIS și cancerle invazive).

Cancerle invazive cu 1%-10% pozitivitate RE sunt considerate *RE-slab pozitive*. Există date mai limitate despre beneficiul terapiilor endocrine în acest grup, dar acestea sugerează un posibil beneficiu de pe urma tratamentului endocrin, astfel încât pacienții sunt considerați eligibili pentru acest tratament (ca mai sus). Cu toate acestea, se observă că acest grup este eterogen, iar comportamentul biologic al cancerelor RE-slab pozitive poate fi mai asemănător cu cancerle RE-negative. Acest lucru ar trebui luat în considerare în luarea deciziilor pentru alte terapii adjuvante și calea generală de tratament.

Cancerle cu colorare <1% sunt considerate *RE-negative*. Nu s-a demonstrat că pacienții cu cancer cu aceste rezultate beneficiază de terapii endocrine.

Testarea RP prin IHC asupra cancerelor invazive poate ajuta la clasificarea prognostică a cancerelor și poate servi drept control pentru posibilele rezultate fals negative de RE. Pacienții cu cancer RE-negativ, RP-pozitiv pot fi luați în considerare pentru terapii endocrine, dar se observă că datele despre acest grup sunt limitate. Se aplică aceleași principii generale de interpretare, dar RP ar trebui interpretat fie ca pozitiv (dacă 1%-100% dintre celule au colorare nucleară) fie negativ (dacă <1% sau 0% din celule au colorare nucleară).

Interpretarea oricărui rezultat al RE de către patologie ar trebui să includă evaluarea concordanței cu constatările histologice ale fiecărui caz. Clinicienii ar trebui să fie conștienți când rezultatele sunt neobișnuite și să lucreze cu patologii pentru a încerca să rezolve (de exemplu, teste repetate, revizuire consultativă) sau să explice constatările atipice raportate.

### Rezumatul punctajului/interpretării ER IHC

Rezultate		Interpretare
0% – <1% de nucleii colorati		RE-negativ
1%–100% de nucleii colorati	1%–10% de nucleii colorati	RE-slab pozitive
	>10% de nucleii colorati	RE-pozitive

### ***Corelația dintre ER și histologie: rezultate extrem de neobișnuite***

<b>Rezultate ale RE Negative extrem de neobișnuite</b>	<b>Rezultate ale RE Pozitive extrem de neobișnuite</b>
Carcinom invaziv low-grade de tip nonspecial (cunoscut ca Carcinom ductal invaziv)	Carcinoame metaplastice de toate subtipurile
Carcinom lobular (tipul classic)	Carcinoame adenoide chistice și alte carcinoame de sân asemănătoare glandelor salivare
Carcinom pur tubular, cribriform sau mucinos	Carcinom secretor
Carcinom incapsulat papilar și papilar solid	Carcinoame cu diferențiere apocrina

Epiteliul mamar normal este de obicei pozitiv ER și PR, cu cel puțin 10 % din celule care exprimă acești receptori și, prin urmare, servesc ca un control pozitiv pentru colorarea receptorilor hormonali.

Tumorile care prezintă mai puțin de 1 la sută din celulele tumorale colorate pentru ER sau PR de orice intensitate **ar trebui considerate negative** pe baza datelor că astfel de pacienți nu obțin beneficii semnificative din terapia endocrină.

Proba trebuie considerată *negativă numai în prezența unor controale extrinseci și intrinseci colorate corespunzător. Orice specimen care este negativ prin testul ER și/sau PR IHC, dar nu are elemente intrinseci (epiteliul mamar normal) trebuie raportat ca neinterpretabil mai degrabă decât negativ.* Testul trebuie repetat folosind un alt bloc tumoral sau specimen.

Intr-un studiu ce inclus 823.399 de persoane s-a constatat următoarele eventualități:

**RE+, RP+ ; 67,2%** dintre cancerule de sân au fost pozitive pentru receptori de estrogen și pozitive pentru receptori de progesteron (RE+, RP+)

**RE-, RP- ; 19,0%** dintre cancerule de sân au fost receptori de estrogen negativ și receptori de progesteron negativ (RE-, RP-)

**RE+, RP- ; 12,2%** dintre cancerule de sân au fost pozitive pentru receptori de estrogen și receptori pentru progesteron negativ (RE+, RP-)

**RE-, RP+ ; 6%** dintre cancerule de sân au fost receptori de estrogen negativi și receptori de progesteron pozitivi (RE-, RP+).

Tradițional, carcinoamele sanului cu ER-,PR+ sanului au fost de asemenea considerate cu receptor hormonal pozitiv și potrivite pentru tratament endocrin, totuși această combinație pare a fi un fenotip foarte rar și chiar existența acestuia a fost pusă la îndoială.

După reexaminarea cazurilor care aveau ER-PR+, majoritatea s-a dovedit a fi fie ER+PR+ (68%) sau ER-PR- (17%)

Pentru obținerea unor rezultate corecte trebuie să se țină cont ca:

-Timpul de la obținerea țesutului până la fixare ar trebui să fie cât mai scurt posibil. Probele pentru testarea ER și PR sunt fixate în fomalin tamponat neutru (NBF) 10% timp de 6 până la 72 de ore.

-Probele trebuie tăiate la intervale de 5 mm după inspecția brută corespunzătoare și desemnarea marginilor și plasate într-un volum suficient de NBF pentru a permite o penetrare adecvată în țesut(formol 10% de 9 x mai mare decât volumul probelor). **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 fluorescanta(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  $\geq$  6 sau raportul HER2/cromozom 17 este  $\geq$ 2). (Un rezultat la imunohistochimie de 2+ trebuie confirmat prin tehnica FISH.

Anomaliile c-erbB-2(HER 2 neu) in cancerul de san sunt asociate cu grad histologic crescut, supravietuire generala scazuta, rezistenta la Tamoxifen, raspuns slab la tratamentul citostatic pe baza de Metotrexat si un raspuns mai bun la regimurile pe baza de Doxorubicina. Desi util ca factor prognostic, analiza c-erbB-2 are utilitate clinica mai mare ca factor predictiv pentru raspunsul la tratament si pentru selectarea pacientilor care pot beneficia de tratamentul cu anticorp monoclonal anti c-erbB-2, Trastuzumab. Receptorii hormonal(ER si RP) si HER2 neu sunt singurii factori predictivi care permit selectia pacientelor pentru terapia endocrina si tratamentele anti HER2 neu.

**Ki67(MIB-1)** Ki67 este o proteina nucleara ce se gaseste in faza G1 a ciclului celular si este considerata un marker util al proliferarii celulare. Multe studii au gasit o relatie intre procentul celulelor KI67 pozitive si evolutia clinica. Aceste studii sugereaza ca masurarea expresiei KI67 poate fi utila in stratificarea pacientelor in doua grupe, cu prognostic bun si cu prognostic prost. Anticorpul monoclonal MIB-1 recunoaste KI67 si poate fi folosit pe piesele fixate in formalina si incluse in parafina. Limita(cut-point) dintre valorile **Ki67** "high" si "low" variaza intre laboratoare dar o **valoare < 14%**(low) s-a corelat cel mai bine cu definitia expresiei genice a subtipurii Luminal A. Ghidul ESMO considera valoare mare Ki-67>30%.

### **Definitiiile surogat ale subtipurilor histologice de cancer de san**

Identificarea subtipurilor intrinseci se face cel mai precis prin utilizarea tehnologiilor moleculare. Acolo unde aceste analize sunt indisponibile, definitii

surogat ale subtipurilor intrinseci pot fi obtinute prin determinari imunohistochimice ale RE, RP, Ki67 si HER2 cu confirmare prin tehnica hibridizarii in situ, acolo unde este cazul. Expresia moderata sau puternica a RP(>20%) a fost propusa ca un element obligatoriu in definitia surogat a bolii Luminal A-like. Ki67 ca marker de proliferare este de asemenea un element obligatoriu si nivelul lui trebuie sa fie <14% pentru a defini boala Luminal A-like. Se considera ca o **valoare >16%** este indiciu de status **Ki 67 "high"**. Limita(cut-point) dintre valorile **Ki67** "high" si "low" variaza intre laboratoare dar o valoare < **14%** s-a corelat cel mai bine cu definitia expresiei genice a subtipului Luminal A. Pacienții cu Ki-67 > 15% au prezentat o incidență mai mare de metastaze și recurență decât cei cu Ki-67 mai mic de 15%.

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.

*Se considera valori scazute ale receptorilor estrogenici atunci cind receptori estrogenici(RE) au valori mai mici de 5%.*

In tarile in care evaluarea multi-genica este disponibila, in practica clinica decizia asupra includerii chimioterapiei in tratamentul pacientelor cu RE pozitiv, HER2 negativ, se bazeaza pe aceasta.

*Pentru pacientele cu RE- pozitivi, HER2-negativ, se considera ca la pacientele "low risk" nu este necesar utilizarea diagnosticului molecular, de pilda la pacientele cu tumori <1cm, ganglioni axilari negativi, pentru ca oricum este inprobabil sa primeasca chimioterapie.*

*Similar pacientele cu risc crescut, de pilda cele cu tumori >5cm, cancer inflamator al sanului, cele cu 4 sau mai multi ganglioni invadati, sau cu receptori estrogenici foarte scazuti(RE)- mai mic de 5%, pot sa nu beneficieze de diagnostic molecular pentru ca oricum vor beneficia de chimioterapie.*

In analizele retrospective ale 2 trialuri(NSABP B-14 si B-20) efectuate la femeile cu cancer mamar cu RH pozitivi si Her 2 Neu negative **Oncotype Dx** a putut cuantifica riscul de recidiva ca o variabila continua si a putut prezice raspunsul la Tamoxifen si CMF

## **TESTELE DE EXPRESIE GENICA PENTRU CONSIDERAREA TERAPIEI SISTEMICE ADJUVANTE**

Testele de expresie genică oferă informații de prognostic și de predicție a terapiei care completează informațiile T,N,M și biomarkeri. Utilizarea acestor teste nu este necesară pentru stadializare. Testul cu 21 de gene (Oncotype Dx)

este preferat de NCCN Breast Cancer Panel pentru prognosticul și predicția beneficiului chimioterapiei. Alte teste de expresie genetică pot oferi informații de prognostic, dar capacitatea de a prezice beneficiul chimioterapiei este necunoscută.

Exista mai multe modalitati de evaluare multigenica, cele mai utilizate fiind:

- Oncotype DX(21- RS gene)**
- Prosigna**
- Endopredict**
- MammaPrint(evalueaza 70 de gene)**
- Indicele cancerului de sân (BCI)**

**Oncotype DX**, este un test de diagnostic comercial care estimeaza riscul de reaparitie a bolii la femeile cu cancer de san incipient cu receptori estrogenici pozitivi (ER)(semnificație prognostică). Exista dovezi in curs de dezvoltare ca astfel de teste pot furniza, de asemenea, informații cu privire la beneficiile probabile de la chimioterapie (semnificatie predictivă).

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

Testul a fost dezvoltat initial pentru femeile cu *stadiu incipient de cancer de san 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 tratament antihormonal.

Testul Oncotype DX clasifica cancererele mamare in 3 grupe de risc de recurenta: cu risc scazut(<16), cu risc intermediar (16-25) si risc crescut(> 26).

-risc de recurenta redus < 16: se recomanda terapie endocrina adjuvanta

-risc de recurenta intermediar 16-25: se recomanda terapie endocrina adjuvanta sau chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta

-risc de recurenta crescut  $\geq 26$ : se recomanda chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta

La pacientele în postmenopauză sau premenopauza cu tumori pT1–3, RH pozitivi, HER2 negative și pN0 și pN1 (1–3 ganglioni pozitivi) și un SR  $\geq 26$ , se recomandă adăugarea chimioterapiei la terapia endocrină.

La pacientele în premenopauză cu tumori RH pozitive, HER2 negative și pN0 și un SR  $\geq 26$ , se recomandă adăugarea chimioterapiei la terapia endocrină.

In tarile in care evaluarea multi-genica este disponibila, in practica clinica decizia asupra includerii chimioterapiei in tratamentul pacientelor cu RE pozitiv, HER2 negativ, se bazeaza pe aceasta.

O problema nerezolvata este nivelul RS de la care se justifica administrarea chimioterapiei. Numai valorile SR mari(>26) s-au asociat cu beneficiu de la administrarea chimioterapiei. Pentru multe tari costul acestor evaluari genice este prohibitiv.

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

Testul este recomandat la *pacientele de toate varstele, cu cancer de san cu ganglioni negativi(sau pozitivi pina la 3 ganglioni), RE pozitiv sau RE negativ, Her2 neu negative, cu tumori mai mici de 5 cm.* Scorul de recurenta le clasifica in 2 grupe, cu risc scazut si cu risc crescut.

*70-gene (MammaPrint) (pentru ganglioni limfatici negativi si 1-3 ganglioni limfatici pozitivi) are valoare prognostica iar valoarea predictiva nu este inca determinata.*

Risc de recidiva(RR) scazut sau inalt

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 pacientelor 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% care nu au primit chimioterapia adjuvantă. Prin urmare, beneficiul suplimentar al chimioterapiei adjuvante poate fi mic în acest grup.

**12-gene (EndoPredict) (pN0 și 1–3 ganglioni pozitivi)**

Risc de recurenta:

Low ( $\leq 3.3$ )

High ( $> 3.3$ )

Pentru pacienții cu tumori T1 și T2 RH pozitivi, HER2 negative și pN0, un scor cu risc scăzut( $\leq 3,3$ ), indiferent de dimensiunea T, plasează tumora în aceeași categorie de prognostic ca T1a-T1b, N0, M0.

În studiul ABCSG 6/8, pacienții din grupul cu risc scăzut au avut un risc de recidivă la distanță de 4% la 10 ani, iar în studiul TransATAC, pacienții cu 1-3 ganglioni pozitivi din grupul cu risc scăzut au avut un risc de 5,6% de recidiva la distanță la 10 ani. Testul este prognostic la pacientii tratati endocrin si chimio-endocrin.

**Indicele cancerului de sân (BCI)**

**BCI (H/I) scăzut (0-5)**

-Pentru pacienții cu tumori T1 și T2 RH pozitive, HER2 negative și pN0, un BCI (H/I) în intervalul cu risc scăzut (0–5), indiferent de dimensiunea T, plasează tumora în aceeași categorie de prognostic ca T1a–T1b, N0,M0.

-Pacienții cu BCI (H/I) scăzut au demonstrat un risc mai scăzut de recidivă la distanță (comparativ cu BCI [H/I] ridicat) și nicio îmbunătățire semnificativă a DFS sau OS în comparație cu brațul de control în ceea ce privește prelungirea duratei terapiei endocrine.

### **BCI (H/I) ridicat (5,1-10)**

- Pentru pacienții cu tumori T1 HR pozitive, HER2 negative și pN0, un BCI (H/I) ridicat (5,1–10) a demonstrat rate semnificative de recidivă tardive la distanță.

- În analizele secundare ale studiilor MA.17, Trans-aTTom și IDEAL, pacienții cu HR-pozitiv, T1–T3, pN0 sau pN+ care aveau un BCI (H/I) ridicat(5,1-10) au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale DFS atunci când terapia endocrină adjuvantă a fost extinsă, comparativ cu bratul de control.

- În schimb, pacienții cu BCI (H/I) scăzut nu au obținut niciun beneficiu din terapia adjuvantă extinsă.

### **Nu sunt recomandate testele genomice pentru pacienți cu:**

– tumori clinicopatologice cu risc scăzut (pT1a, pT1b, G1, ER high, pN0); și / sau

– pacienți cu comorbiditati 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 scazut 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 angiolimfatica extinsa, G3, Ki67>20%, Her 2 pozitiv, varsta <35 ani) sau cu 4 ganglioni pozitivi pentru care chimioterapia adjuvanta adjuvanta este indicata.

## **SUBTIPURI HISTOLOGICE DE CANCER DE SAN**

Tumorile luminale au celule care arata ca cele ale cancerului de san, care isi au originea în celulele interioare (luminale) ce tapeteaza mucoasa ductelor mamare.

Cele mai multe tipuri de cancer de san sunt originare din ducte si lobuli, care constau din celule luminale înconjurate de celule bazale, iar cele două subtipurii mai frecvente de cancer de san sunt numite luminal si bazal-like după asemănarea lor cu cele două linii majore din sanul uman normal.

### **1. Luminal A ‘Luminal A-like’**

1. Toate analizele de mai jos trebuie sa fie prezente:

– ER and PgR pozitive

– HER2 negativ

– Ki-67 ‘low’

– Risc de recidiva “low” bazat pe evaluarea expresiei multigenice

**Terapia endocrina este terapia recomandata** si adesea este singura terapie.

Chimioterapia poate fi adaugata la pacienti selectati:

– 21 gene RS high (>26)

- 70 gene RS high
- G3
- $\geq 4$  ganglioni axilari invadati
- Varsta < 35 de ani (parerile sunt impartite referitor la acest criteriu)

## **2. Luminal B**

Luminal B-like cuprinde acele cazuri lumnale carora le lipsesc caracteristicile notate la subtipul Luminal A-like. Astfel fie o valoare Ki 67 mare ( $> 30\%$ ) fie o valoare mica a RP ( $< 20\%$ ) poate fi utilizata pentru a diferentia Luminal A-like de Luminal B-like (HER-2 negativ).

### **a). Luminal B-like (HER2 negativ)**

Pacientele trebuie sa includa:

- ER pozitiv
- HER2 negativ

Si cel putin unul din urmasorii:

- Ki 67 high
- PR negativ sau low
- Risc de recidiva (RR) “high” bazat pe evaluarea expresiei multi-genice, daca este disponibila.

***Se recomanda terapie endocrina si chimioterapie pentru majoritatea pacientilor.***

### **b). Luminal B-like (HER2 pozitiv)**

- ER pozitiv
- HER2 supraexprimat sau amplificat
- Orice Ki-67
- Orice PgR

***Se recomanda chimioterapie plus terapie anti HER2 plus terapie endocrina.***

## **3). Supraexpresia Erb-B2 (HER2 pozitiv (non-luminal))**

- HER2 supraexprimat sau amplificat
- ER and PgR absenti

***Se recomanda chimioterapie plus terapie anti HER 2.*** Indicatiile pentru terapia anti HER 2:

- ganglioni limfatici negativi si tumoră mai mare sau egala cu 2 cm ( $\geq T2$ ) (pentru stadiu neoadjuvant) sau
- tumora mai mare sau egala cu 1 cm- (pentru stadiu adjuvant) sau
- ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau
- ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);

## **4.) Basal-like (Triplu negativ (ductal))**

- ER and PgR absenti

– HER2 negativ

## **Se recomanda chimioterapie**

### **5). Tipuri speciale histologice**

#### **A. Endocrin responsive**

Aici sunt incluse: carcinomul cribriform, tubular si mucinos

#### **Se recomanda terapie endocrina**

#### **B. Endocrin non-responsive**

Include carcinomul apocrin, medular, adenoid cystic si metaplastic.

#### **Se recomanda chimioterapie.**

Carcinomul adenoid chistic, poate sa nu necesite chimioterapie daca ganglionii sunt negativi.

**Markeri tumorali** ACE si CA 15-3 atunci cand sunt crescuti sunt utili în aprecierea raspunsului terapeutic în boala avansata. ACE este crescut la 50-80% din pacientele cu cancer de san metastatic iar CA 15-3 este crescut la 60-90% din pacientele cu metastaze. Acesti markeri tumorali nu sunt utili pentru screeningul metastazelor la pacientele cu cancer al sanului.

#### **Semne si simptome**

1. Tumora la nivelul sanului este prezenta la 70-90% din pacientele cu cancer.

Numai 20% din cancerule sanului sunt nepalpabile

1. Durere la 5%, retractia mamelonului si a tegumentului la 5%, scurgere mamelonara la 2%, marirea sanului la 1% si eroziuni sau cruste ale mamelonului în 1% (Boala Paget).
2. Metastazele ganglionare axilare sunt prezente la 55%-70% din pacientele care se prezinta cu masa tumorala palpabila. La 40% din pacientele cu axila clinic normala s-a demonstrat histopatologic prezenta metastazelor ganglionare.
3. Marimea tumorala este asociata cu prezenta metastazelor ganglionare:

#### **Marimea tumorala (cm)                      ganglioni limfatici axilari pozitivi %**

< 1 cm	25%
1-2 cm	35%
2-3 cm	50%
> 3 cm	55-65%

#### **Metode de diagnostic**

1. **Examenu clinic:** identifica leziunea care poate fi clinic benigna sau clinic maligna. În 20% din cazuri este nepalpabila.

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

**2. Mamografia** are o specificitate de 60-75% si o sensibilitate de 85-95%. Desi valoarea mamografiei poate fi utila in evaluarea unei mase palpabile, importanta reala in aceasta situatie este evaluarea restului sanului si a sanului contralateral. Carcinoamele sanului pot fi evidentiate radiologic in 45% din cazuri inainte de a fi palpabile.

O mamografie poate fi negativa in 15% din cazuri in urmatoarele circumstante: carcinom lobular, sani „densi”, o leziune la periferia extrema a sanului, pacienta tinara, san lactant. Colegiul American de Radiologie a propus sistemul BI-RADS pentru raportarea datelor mamografice dupa cum urmeaza:

- Categoria 1: Negativa
- Categoria 2: Benigna
- Categoria 3: Probabil benigna. Datele au o mare probabilitate de a fi benigne dar pentru a estima stabilitatea este necesara urmarirea la intervale scurte.
- Categoria 4: Anomalii suspecte, este necesara biopsia.
- Categoria 5: Anomalii puternic sugestive de cancer.

**3. Ultrasonografia** este un adjuvant al mamografiei în special la „sanii densi”.

Diferentiaza leziunile chistice de cele solide si un chist simplu de un chist complex. Un chist complex prezinta un nivel scazut al ecourilor si un perete chistic îngrosat.

Daca leziunea este chistica iar lichidul nu este hemoragic, chistul dispare complet si se recomanda urmarire.

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 palpabile 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:

<b>Cod</b>	<b>Categorie</b>	<b>Recomandare</b>
0	Incomplet	Necesita evaluare imagistica aditionala
1	Negativ	Urmarire in f. de varsta
2	Date benigne	Urmarire in f. de varsta
3	Probabil Benign(risc<2%)	Urmarire la 6 luni
4	Suspecta	Necesita biopsie
4a(2-8% risc de malignitate)		Necesita biopsie

4b(9-49% risc de malignitate)

Necesita biopsie

4c(50-96% risc de malignitate)

Necesita biopsie

5 Suspiciune inalta(risc>96%)

Necesita biopsie

**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. MRI** este 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-santinelă 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, descuamare, increstire, 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 si PR, expresia HER2 sau amplificarea genei HER2. Amplificarea genei HER2 poate fi determinată direct de la toate tumorle 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 tumorală 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 Consensul 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.

### **DIAGNOSTIC DIFERENTIAL:**

1. Fibroadenomul
2. Boala fibrochistică
3. Adenoza sclerozantă
4. Papilomul intraductal
5. Ectazia ductală
6. Mastita acută
7. Necroza lipoidică

### **EVOLUTIE**

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 în primii 5 ani de la diagnostic. După radioterapie postoperatorie recidivele locoregionale apar în  $< 10\%$ .

Aproximativ 75 % din metastaze apar în primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului, dar au fost raportate metastaze și după 25-30 ani de la stabilirea diagnosticului inițial.

Supraviețuirea medie a pacienților cu metastaze este de 18-24 luni. Într-un studiu clasic pe 250 de pacienți cu cancer de sân netratat, supraviețuirea medie după

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 supravietiesc 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% decedeaza prin procesul malign, 25% prin procese infectioase, 10% prin hemoragii si 15% prin alte cauze.

### **COMPLICATII**

Metastaze osoase ce pot pot determina :

-Dureri osoase

-Fracturi in os patologic

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

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

Insuficienta hepatica si icter prin metastaze hepatice.

Pericardita lichidiana neoplazica.

Carcinomatoza peritoneala cu ascita maligna.

Pleurezia lichidiana maligna poate determina insuficienta respiratorie.

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.

Metastaze cutanate si noduli de permatie.

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

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

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 recomandă 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 ( $\geq 5$  cm);
- biologie agresivă (triplu negativă, Her2+, RH negativi, Ki67 > 30%);
- semne clinice, simptome sau date de laborator care sugerează prezența metastazelor.

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

**Pentru stadializare clinica std I si II si III** se recomandă:

- -Istoric si examen clinic,
- -hemoleucogramă completă,
- -teste hepatice și renale,
- Mamografie bilaterala diagnostica,
- Ultrasonografia mamara daca este necesar,
- RMN mamar este optional in special pentru tumori oculate mamografic,
- -revederea anatomo-patologica a lamelor din piesa tumorala,
- -determinarea receptorilor hormonal estrogenici si progesteronici si a HER-2/neu.
- Testarea Ki 67daca se considera abemaciclib adjuvant,
- Consilierea si testarea genetica daca pacienta este la risc pentru cancer de san ereditar, are cancer de san triplu negativ(TNBC) sau este candidata pentru olaparib adjuvant,
- Teste de sarcina la toate pacientele care sunt potential purtatoare de sarcina,
- Se considera studii imagistice aditionale numai in prezenta semnelor si simptomelor de boala metastatica:
- -Scintigrafia osoasa este optionala si este indicata in caz de dureri osoase, fosfataza alacalina crescuta sau tumora T3, N1, Mo.
- -CT sau MRI abdominala sunt optionale si sunt indicate atunci cind fosfataza alcalina este crescuta, teste functionale hepatice anormale, simptome abdominale, semne fizice anormale abdomino pelvine sau exista tumora T3, N1, Mo.
- -MRI a sanului esta optionala si se considera la pacientele cu tumori in „moneda” ce doresc terapie chirurgicala conservatoare, pentru a evalua preoperator extensia bolii si a detecta boala oculata mamografic si la cazuri cu adenopatie axilara confirmata histologic si tumori oculate mamografic.
- CT toracic numai daca 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 stadiul IV sau recidive** se recomandă:

- Istoric și examen clinic
- hemoleucogramă completă,
- teste hepatice și renale,
- radiografie pulmonară,
- CT toracic cu substanță de contrast
- scintigrafia osoasă,
- CT sau MRI cu contrast abdomino-pelvin
- MRI cerebral dacă există suspiciune de simptome SNC
- MRI coloana vertebrală cu substanță de contrast în caz de durere sau compresie medulară
- determinarea receptorilor hormonali estrogenici și progesteronici și a HER-2/neu, dacă inițial era necunoscută, negativă sau nu era supraexprimată.
- -radiografia oaselor simptomatice pozitive la scintigrafia osoasă și a oaselor purtătoare de greutate care sunt anormale pe scintigrafia osoasă
- -biopsia de confirmare a cel puțin primei recidive tumorale (considera re-biopsia în caz de progresie)
- -PET opțional. FDG PET / CT este cel mai util în situațiile în care studiile din stadializarea standard sunt echivoce sau suspecte, în special în situația de boală local avansată sau metastatică.
- Teste adiționale pentru biomarkeri: mutații BRCA1 și 2, PIK3CA, expresia PDL1, fuziune NTRK, MSI-H/dMMR pentru terapie adițională țintită
- Consiliere genetică dacă există risc pentru cancer de sân ereditar

### **Sistemul TNM pentru stadializarea clinică sau patologică a cancerului sânelui (AJCC 2017)**

#### **Tumora primară (t)**

- Tx- tumora primară nu poate fi evaluată
- T0- nu există semne de tumoră primară
- Tis- Carcinom in situ
- Tis(DCIS)- Carcinom ductal in situ

- Tis(Paget)- Boala Paget a sanului fara asociere cu carcinom invaziv si/sau DCIS al sanului subiacent
- T1 – tumoră  $\leq 20$  mm în diametrul cel mai mare
- T1 mi – microinvazie  $\leq 1$  mm în diametrul cel mai mare
- T1a – tumoră  $> 1$  mm dar  $\leq 5$  mm în diametrul ce mai mare
- T1b – tumoră  $> 5$  mm dar  $\leq 10$  mm în diametrul cel mai mare
- T1c – tumoră mai mare de 10 mm dar  $\leq 20$  mm în diametrul cel mai mare
- T2- tumoră  $> 20$  mm dar  $\leq 50$  mm în diametrul cel mai mare
- T3- tumoră  $> 50$  mm în diametrul cel mai mare
- T4 – tumoră de orice mărime cu extensia directă la peretele toracic sau tegument, sau respectiv ambele.
- T4a – extensia la peretele toracic; invazia sau aderenta la muschiul pectoral in absenta invaziei peretelui toracic nu se califica ca T4
- T4b – edem (inclusiv piele de portocală) sau ulceratiia tegumentului, sânului, sau noduli cutanați sateliți limitati la același sân, dar care nu indeplinesc criteriile de carcinoma inflamator
- T4c – ambele (T4a și T4b)
- T4d – carcinom inflamator

**Notă:** 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.

Tumoră primară (T) Categoria T a tumorii primare este definită după aceleași criterii indiferent dacă se bazează pe criterii clinice sau patologice sau ambele. Categoria T se bazează în principal pe mărimea componentei invazive a cancerului. Mărimea maximă a focalizării tumorii este utilizată ca estimare a volumului bolii. Se utilizează cea mai mare dimensiune contiguă a unui focar tumoral și nu se adaugă la dimensiune focarele satelite mici ale tumorii noncontigue. Reacția fibroasă celulară la celulele tumorale invazive este, în general, inclusa în măsurarea unei tumori înainte de tratament; cu toate acestea, fibroza densă observată în urma tratamentului neoadjuvant nu este în general inclusa în măsurarea patologică, deoarece extinderea acesteia poate supraestima volumul rezidual al tumorii. Mărimea clinică a unei tumori primare (T) poate fi măsurată pe baza datelor clinice (examinare fizică și imagistică, precum mamografie, ecografie și imagistică MRI) și datelor patologice (macroscopice și microscopice). Mărimea tumorii clinice (cT) ar trebui să se bazeze pe datele clinice care sunt considerate a fi cele mai exacte pentru un anumit caz, deși poate să fie oarecum inexactă, deoarece extensia unor tipuri de cancer de sân nu este intotdeauna evidenta prin tehnicile imagistice actuale și pentru că tumorile sunt compuse din

proporții diferite de boală noninvazivă și invazivă, pe care în prezent aceste tehnici nu sunt în măsură să le distingă. Mărimea trebuie măsurată exact, milimetric.

Dacă dimensiunea tumorii este puțin mai mică sau mai mare decât o limita pentru o anumită clasificare T, mărimea ar trebui să fie rotunjită la citirea milimetrică care este cea mai apropiată de limita.

De exemplu, o mărime de 4,9 mm este raportată ca 5 mm sau o dimensiune de 2,04 cm este raportată ca 2,0 cm (20 mm). Excepția de la această regulă de rotunjire este pentru o tumoare de sân cu dimensiuni cuprinse între 1,0 și 1,4 mm. Aceste dimensiuni sunt rotunjite până la 2 mm, deoarece rotunjirea în jos ar duce la încadrarea cancerului în carcinom microinvaziv (T1mi) definit ca o dimensiune de 1,0 mm sau mai mică.

### **Ganglioni limfatici regionali clinic(cN)**

- cNx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. înlăturați anterior).
- cN0- fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
- cN1- metastaze în ganglionii limfatici axilari mobile, nivelul I, II
- cN1mi-micrometastaze(aproximativ 200 de celule, mai mari de 0,2 mm dar nu mai mari de 2 mm)
- N2- metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali, nivel I, II, fixați unul de altul, în ganglionii mamari interni ipsilaterali aparent clinic în absenta ganglionilor limfatici axilari.
- -N2a- metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali, nivel I, II, fixați unul de altul
- -N2b- metastaze în ganglionii mamari interni aparent clinic în absenta ganglionilor limfatici axilari.
- -N3- metastaze în ganglionii limfatici infraclaviculari ipsilaterali(nivel III axilar), mamari interni și axilari ipsilaterali, metastaze în ganglionii supraclaviculari ipsilaterali.
- N3a- metastaze în ganglionii limfatici infraclaviculari ipsilaterali.
- N3b- metastaze în ganglionii mamari interni și axilari ipsilaterali
- N3c- metastaze în ganglionii supraclaviculari ipsilaterali.

### **Clasificarea patologică (pN)**

- **pNx** – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. anterior înlăturați sau nu au fost trimiși pentru studiu patologic)
- **pN0** – nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali sau celule tumorale izolate(ITC)
- **pN0(i+)**– există numai celule tumorale izolate(ITC)[aglomerari de celule maligne nu mai mare de 0,2 mm în ganglionii limfatici regionali].
- **pN0(mol+)**- date moleculare pozitive(RT-PCR-revers transcriptaza reacției de polimerizare a lanțului); nu există ICT

- **pN1**– metastaze în 1-3 ganglionii limfatici axilari; si/sau ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata prin disectia ganglionului limfatic sentinela, dar nu sunt clinic aparenti
- **pN1mi**-micrometastaze (aproximativ 200 de celule, mai mare de 0,2mm, dar mai mici de 2 mm)
- **pN1a**– metastaze în 1-3 ganglionii limfatici axilari, cel puțin o metastaza >2 mm
- **pN1b**– metastaze în ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata prin disectia ganglionului limfatic sentinela, dar nu sunt clinic aparenti, se exclude prezenta ICT
- **pN1c**-asociere pN1a si pN1b
- **pN2** – metastaze în 4-9 ganglionii limfatici axilari ipsilaterali sau in ganglionii mamari interni aparent imagistic in absenta metastazelor in ganglionii axilari.
- **pN2a** – metastaze în 4-9 ganglionii limfatici axilari ipsilaterali(cel puțin un depozit tumoral mai mare de 2mm).
- **pN2b** – metastaze clinic aparente in ganglionii mamari interni cu sau fara confirmare histologica in absenta metastazelor in ganglionii axilari.
- **pN3**– metastaze în 10 sau mai multi limfatici axilari ipsilaterali sau în ganglionii limfatici infraclaviculari(nivel III) ipsilaterali sau metastaze imagistic aparente in ganglionii mamari interni in prezenta unuia sau mai multor ganglionii axilari nivel I, II; sau metastaze sau in mai mult de 3 ganglioni axilari si in ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata prin disectia ganglionului sentinela dar care nu sunt clinic aparente; sau in ganglionii supraclaviculari bilaterali.
- **pN3a**– metastaze în 10 sau mai multi ganglioni limfatici axilari ipsilaterali sau în ganglionii limfatici infraclaviculari ipsilaterali(nivel III axilar).
- **pN3b**– pN1a sau pN2a in prezenta cB2b(ganglioni mamari interni pozitiv imagistic)
- (metastaze clinic aparente in ganglionii mamari interni in prezenta unuia sau mai multor ganglionii axilari cu metastaze; sau in mai mult de 3 ganglioni axilari si in ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata prin disectia ganglionului sentinela dar care nu sunt clinic aparente)
- **pN3c**– metastaze în ganglionii supraclaviculari ipsilaterali.

### **Metastaze la distanță (M)**

- M0 – fără metastaze la distanță evaluate clinic sau radiologic

- cM0+- Nu există dovezi clinice sau radiografice de metastaze la distanță în prezența celulelor tumorale sau a depozitelor nu mai mari de 0,2 mm detectate microscopic sau prin tehnici moleculare în circulația sângelui, măduvei osoase, sau alt țesut ganglionar nonregional la un pacient fără simptome sau semne de metastaze
- cM1- metastaze la distanță detectate clinic sau radiologic
- pM1- orice metastaza dovedita histologic in organe la distanta ; sau daca sunt in ganglioni nonregionali , metastaze mai mari de 0,2mm.

### **Stadii cancerul de san(AJCC 2017)**

<b>Stadiu</b>	<b>T(tumora)</b>	<b>N(ganglion)</b>	<b>M(Metastaze)</b>
Std 0	Tis	N0	M0
Std IA	T1	N0	M0
Std IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Std II A	T0	N1	M0
	T1	N1	Mo
	T2	N0	M0
Std IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Std IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Std IIIB	T4	N0,1,2	M0
Std IIIC	Orice T	N3	M0
Std IV	Orice T	Orice N	M1

Nota

T1- include T1mi

tumorile T0 si T1 cu micrometastaze ganglionare sunt clasificate std IB

Desemnarea pM0 nu este valabilă; orice M0 este clinic.

Celule tumorale izolate sunt definite ca celule tumorale izolate sau grupuri celulare nu mai mari de 0,2 mm, de obicei detectate prin imunohistochimie sau metode moleculare(RT-PCR), dar care pot fi verificate prin coloratia hematoxilina-eozina.

Prezenta celulelor tumorale izolate de obicei nu prezinta dovezi de activitate maligna, ex. proliferare sau reactie stromala.

Stadiul poate fi schimbat daca studii imagistice postchirurgicale evidentiaza prezenta metastazelor la distanta, intr-un interval de timp mai mic de 4 luni de la stabilirea diagnosticului, iar pacienta nu a primit tratament neoadjuvant in aceasta perioada.

### **Grad istologic (G)**

Toate carcinoamele mamare invazive ar trebui să li se atribuie un grad histologic.

Gradul histologic combinat Nottingham (modificarea Nottingham a sistemului de gradare SBR) este recomandat și este prevăzut pentru utilizare de către Colegiul Patologilor Americani. Gradul pentru o tumoră este determinat prin evaluarea caracteristicilor morfologice (formarea de tubi, pleomorfismul nuclear și număr mitotic calibrat), atribuind o valoare de la 1 (favorabil) la 3 (nefavorabil) pentru fiecare caracteristică și totalizând scorurile pentru toate cele trei categorii.

Un scor combinat de 3–5 puncte este desemnat gradul 1; un punctaj combinat de 6–7 puncte este gradul 2; un scor combinat de 8–9 puncte este gradul 3. Utilizarea gradării subiective este descurajat.

Cancer invaziv (Sistem de clasificare Scarff-Bloom-Richardson [SBR],cu modificarea Nottingham)

- GX Gradul nu poate fi evaluat
- G1 Grad histologic combinat scăzut (favorabil);
- Scor SBR de 3-5 puncte
- G2 Gradul histologic combinat intermediar (moderat favorabil);
- Scor SBR de 6-7 puncte
- G3 Grad histologic combinat inalt(nefavorabil);
- Scor SBR de 8-9 puncte

## **Carcinom ductal in situ: grad nuclear**

Gradul care trebuie utilizat pentru carcinomul ductal in situ este gradul nuclear

- GX Gradul nu poate fi evaluat
- G1 Grad nuclear scazut
- G2 Gradul nuclear intermediar
- G3 Grad nuclear inalt

## **Tip histopatologic**

Tipurile histopatologice sunt următoarele:

### **Carcinoame in situ**

Carcinom ductal in situ

Boala Paget

### **Carcinoame invazive**

Fara alta specificare (NOS)

Ductal

Inflamator

Medular, NOS

Medular cu stroma limfoidă

Mucinos

Papilar (modelul predominant micropapilar)

Tubular

Lobular

Boala Paget și infiltrativa

Nediferențiată

Celula scuamoasă

Chistic adenoid

Secretor

Cribriformă

### **Indicatie terapeutica**

#### ***Carcinomul in situ***

Include 3 entitati:

1. Carcinom ductal in situ (DCIS)
2. Carcinom lobular in situ
3. Boala Paget a mamelonului fara tumora mamar

**1. Carcinomul ductal in situ**(DCIS) reprezinta 20-40% din toate cancerile sanului si 5-10% din cancerile sanului la barbati. Riscul de aparitie al unui carcinom invaziv este de 25-50%. Majoritatea sunt ductale, ipsilaterale, apar in acelasi cadran. S-au descris 4 tipuri solid, cribriform, papilar si comedo. Incidenta ganglionilor axilari pozitivi este de 1-2%.

*Stadializare*

- Istoric și examen fizic
- Mamografie bilaterală diagnostică
- Revizuire Patologica
- Determinarea statusului receptorului estrogenic(ER)
- Consiliere genetică dacă pacientul este la risc pentru cancerul mamar ereditar
- MRI mamar, daca este indicat

Nu s-a demonstrat că utilizarea RMN-ului crește probabilitatea marginilor negative sau scade conversia la mastectomie. Date care să sprijine rezultatele îmbunătățite pe termen lung lipsesc.

*Tratamentul* recomandat este:

-Tratamentul chirurgical conservator(lumpectomie) fara disectie ganglionara axilara asociat cu radioterapie adjuvanta. La pacientele cu receptori hormonal pozitivi se recomanda Tamoxifen 20mg/zi timp de 5 ani.

**sau**

-Mastectomie cu sau fara biopsia ganglionului santinela cu sau fara reconstructie. La pacientele cu receptori hormonal pozitivi se recomanda Tamoxifen 20mg/zi timp de 5 ani.

**sau**

-Lumpectomie fara disectie ganglionara axilara plus iradierea accelerata partiala a sanului (APBI). La pacientele cu receptori hormonal pozitivi se recomanda Tamoxifen 20mg/zi timp de 5 ani.

Disecția completă a ganglionilor axilari nu trebuie efectuată în absența de dovezi de cancer invaziv sau boală metastatică axilară dovedită la femeile cu DCIS aparent pur. Cu toate acestea, la o proporție mică de pacienți cu DCIS aparent pur se va constata că au cancer invaziv în momentul procedurii chirurgicale definitive. Prin urmare, efectuarea unei proceduri de biopsie a ganglionilor santinelă ar trebui să fie puternic considerata dacă pacientul cu DCIS aparent pur trebuie tratat cu mastectomie sau cu excizia într-o locație anatomică care compromite efectuarea unei viitoare proceduri de biopsie a ganglionului santinelă.

Radioterapia sânului în urma lumpectomiei reduce rata recurenței în DCIS cu aproximativ 50%. Aproximativ jumătate din recurențe sunt invaziv și jumătate sunt DCIS. O serie de factori determină riscul de recidiva locală: masă palpabilă, dimensiuni mai mari, grad mai mare, margini apropiate sau infiltrate, și vârsta <50 ani. Dacă pacientul și medicul consideră riscul individual ca „scăzut”, unii pacienți pot fi tratați doar prin excizie. Pacienții selectati cu DCIS cu risc scăzut pot fi considerati adecvati pentru radioterapie partial accelerata(APBI) dacă îndeplinesc toate aspectele definiției DCIS cu risc scăzut din studiul RTOG 9804, ce include: DCIS detectat prin screening, grad nuclear scazut până la intermediar, dimensiunea tumorii  $\leq 2.5$ cm și rezecție chirurgicală cu margini negative la  $> 3$  mm.

## **Tratamentul postchirurgical**

Terapia de reducere a riscului pentru cancerul de sân ipsilateral după terapia chirurgia de conservare:

– *Se ia în considerare terapia endocrină timp de 5 ani pentru:*

1-Pacienții tratați cu terapie de conservare a sânelui (lumpectomie) și radioterapie (categoria 1), în special pentru cei cu ER-pozitiv.

-2. Beneficiul terapiei endocrine pentru DCIS cu ER-negativ este incert

-3. Pacienții tratați numai cu excizie

– *Terapie endocrină:*

Tamoxifen pentru pacienții în premenopauza.

Tamoxifen sau inhibitor de aromatază pentru pacienții în postmenopauză cu un anumit avantaj pentru terapia cu inhibitori de aromatază la pacienții <60 de ani sau cu preocupări pentru tromboembolism.

Terapia de reducere a riscului pentru sânul contralateral:

– Consiliere privind reducerea riscurilor

Testarea genotipului CYP2D6 nu este recomandată la femeile care iau în considerare terapia cu tamoxifen.

*Urmărire*

- Istoric și examen fizic la fiecare 6-12 luni pentru 5 ani, apoi anual
- Mamografie la fiecare 12 luni (prima mamografie la 6-12 luni, după terapia de conservare a sânelor, categoria 2B)
- Dacă este tratat cu terapie endocrină, pacienții trebuie monitorizați pentru reducerea riscurilor acestei terapii.

## **2.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 upgradați 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 menajați 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 screeningului 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.

**3. Boala Paget** Boala apare la 1-2 cazuri din 100 de paciente cu cancer de sân. Boala se manifestă ca o eczema a mamelonului și 9 din 10 femei care au această boală au un cancer de sân subiacent, care poate fi un cancer de sân invaziv sau un carcinom ductal in situ (DCIS). Ca semne și simptome pot apărea: tegumentul areolei și mamelonul roșu și inflamă, cruste, sîngerare, ulceratie, prurit și senzație de arsură. Tratamentul standard este tratamentul chirurgical.

Mastectomia se recomandă dacă cancerul este extensiv (afectează o zonă mare), dacă este distal de mamelon sau dacă carcinomul ductal in situ este multifocal.

După mastectomie se recomandă reconstrucție imediată sau câteva luni mai târziu.

Tratamentul chirurgical conservator (lumpectomie) este posibil dacă cancerul subiacent sau DCIS se găsesc în apropierea mamelonului și numai dacă afectează o zonă mică a țesutului înconjurător. Aceasta implică excizia mamelonului, areolei și o zonă înconjurătoare de țesut 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 efectueaza o mastectomie trebuie să li se ofere biopsia ganglionilor santinelă pentru a vedea dacă cancerul a diseminat la ganglionii axilari. Dacă celulele canceroase se găsesc în ganglionii limfatici santinelă, 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 recomanda terapie adjuvantă, constând în chimioterapie și/sau terapie hormonală.

### **Carcinomul invaziv**

Cancerul de sân nemetastatic este divizat în general în două categorii:

Stadiul incipient – Acesta include pacienții cu stadiul I, IIA sau un subgrup de boală în stadiul IIB (T2N1).

Avansat local – Acesta include un subgrup de pacienți cu boală în stadiul IIB (T3N0) și pacienți cu boală în stadiul IIIA, IIIB si IIIC.

Aproximativ 5% dintre pacienți vor avea boală metastatică sincrona identificată la prezentarea inițială (cancer de sân de novo stadiul IV).

### **CANCER DE SAN NON-METASTATIC (cT1-3, N0, M0)**

#### **Evaluare preterapeutica**

- Istoric și examen fizic
- Imagistica:
  - ▶ Mamografie bilaterală diagnostică
  - ▶ Ecografia dacă este necesar
  - ▶ RMN mamar (opțional), cu atenție specială pentru tumorile oculte mamografic
- Revizuirea patologica
  - ▶ Testul Ki-67 dacă se consideră abemaciclib adjuvant (La pacienții cu cancer de sân HR-pozitiv/HER2-negativ, cu risc ridicat (adică cei cu  $\geq 4$  ganglioni limfatici pozitivi sau 1-3 ganglioni limfatici pozitivi cu una sau mai multe dintre următoarele: G3, tumora  $\geq 5$  cm sau un scor Ki-67 de  $\geq 20\%$ ) 2 ani de abemaciclib adjuvant pot fi luate în considerare în asociere cu terapia endocrină.)
- Determinarea statusului receptorului tumoral de estrogen/progesteron (ER/PR) și a statusului HER2

- Consiliere genetică și testare dacă pacientul este la risc de cancer mamar ereditar, are cancer de sân triplu negativ (TNBC) (la orice vârstă) sau este candidat pentru olaparib adjuvant.
- se abordeaza problemele legate de fertilitate și sănătatea sexuală după caz
- Test de sarcină la toate pacientele aflate la vârsta fertilă
- Evaluarea stării de stres
- Se ia în considerare studii imagistice suplimentare numai în prezența semnelor și simptomelor de boala metastatică. Stadializarea sistemică de rutină nu este indicată pentru cancerul non-metastatic (M0) în absența simptomelor sistemice.

### **DUPA EVALUAREA PREOPERATORIE PACIENTUL ESTE DIAGNOSTICAT CU cT1-3 N0, M0**

**Se considera necesara terapie sistematica preoperatorie in urmatoarele situatii:**

Stadiu clinic:

$\geq cT2$  sau  $cN+$  și M0

sau

cT1, N0, Her 2 pozitiv

sau

cT1, N0, TNBC

Dacă se ia în considerare terapia preoperatorie, se recomandă utilizarea unui test de expresie genică în timpul evaluării pentru pacientele cu  $\geq T2$  în postmenopauză cu cN0, boala operabilă, ER-pozitiv, HER2-

În plus față de evaluarea inițială se recomandă evaluare adițională

Evaluare adițională

Evaluarea axilară, considera ecografia axilară

Biopsia percutană a ganglionilor suspecti

Biopsia sânului cu plasarea de clipsuri sau markeri în imaginea detectată, dacă nu a fost efectuată anterior, trebuie efectuate înainte de terapia preoperatorie pentru delimitarea patului tumoral

Imagistica axilară cu ultrasunete sau RMN (dacă nu s-a efectuat anterior)

și

Biopsie + plasare de clipsuri recomandată în caz de ganglioni limfatici axilari pozitivi clinic sau suspecti, dacă nu făcută anterior

Hemograma

Teste biochimice ce includ testele functionale hepatice și fosfataza alcalina

### *Teste aditionale de considerat*

CT toracic +/- contrast

CT pelvi-abdominal cu contrast sau MRI cu contrast

Scintigrafie osoasa sau PET/CT cu fluorura de sodiu(categoria 2B)

FDG PET/CT (optional)

MRI a sanului(optional) in special pentru tumorile oculte mamografic

Dacă se ia in considerare terapia preoperatorie, se ia în considerare utilizarea unui test de evaluare genica în timpul examinării pentru pacientele în postmenopauză cu boală cN0, operabilă, ER-pozitivă, HER2-negativă

### **Daca Nu se considera necesar terapie preoperatorie**

Se recomanda tratament chirurgical initial ce consta in:

*a.- tratament chirurgical conservator (BCS) (lumpectomie, sector, mastectomie partiala) cu disectia ganglionara axilara nivel I/II, urmata de radioterapie adjuvanta. Radioterpia se poate omite la pacientele  $\geq 70$  ani daca au receptori hormonal pozitivi, ganglioni axilari negativi si tumori T1; la aceste paciente se recomanda hormonoterapie adjuvanta.*

Recomandări:

-BCS este opțiunea locală de tratament preferată pentru majoritatea pacientelor cu cancer de sân incipient, folosind tehnici oncoplastice, pentru a menține rezultate cosmetice bune în cazuri dificile din punct de vedere tehnic, atunci când este nevoie.

– o evaluare histologică atentă a marginilor de rezecție este esențială. Nu este permisa nicio tumora la marginea colorata cu cerneala și se preferă  $\geq 2$  mm pentru boala in situ.

Pentru pacienții cu cancer invaziv stadiul I sau II după BCS, o margine pozitivă este definită drept „cerneală pe tumoră” (orice cancer invaziv sau celule de DCIS pe cerneală). Acești pacienți în general necesită o intervenție chirurgicală suplimentară, pentru a obține o margine negativa fie o reexcizie sau o mastectomie.

Pentru pacienții cu DCIS pur tratat prin BCS și radioterapia intregului san (WBRT), o margine de cel puțin 2 mm se asociaza cu un risc redus de recurență a tumorilor mamare ipsilaterale (IBTR) comparativ cu margini negative mai reduse.

*b.- sau mastectomie radicala modificata asociata cu disectie ganglionara axilara.*

La unele paciente se efectueaza mastectomia radicala:

- -dimensiunea tumorii este mare în raport cu mărimea sânului;
- -multicentricitate tumorală;
- -incapacitatea de a obține margini chirurgicale negative după rezecții multiple;

- -radiații anterioare la peretele toracic / sân sau alte contraindicații la RT;
- -pacienta inadecvata pentru conservarea oncoplasică a sânului;
- -alegerea pacientului

In cazul in care ganglionii axilari sunt clinic pozitivi se recomanda FNA sau biopsie tru cut. Daca rezultatul citologic/patologic este pozitiv se recomanda disectie ganglionara nivel I/II.

Daca rezultatul citologic/patologic este negativ se recomanda biopsia ganglionului santinela. Daca rezultatul biopsiei ganglionului santinela este negativ atunci nu se mai recomanda disectia ganglionara axilara.

Daca rezultatul biopsiei ganglionului santinela este pozitiv sau nu s-a putut identifica ganglionul santinela se recomanda disectie ganglionara nivel I/II. La pacientele cu ganglioni axilari negativi, la care se efectueaza mastectomie si la care s-a planificat radioterapia, radioterapia poate inlocui disectia ganglionara nivel I/II. *Radioterapia dupa mastectomie radicala* modificata se recomanda numai cand exista :

- invazia a 4 sau mai multi ganglioni sau
- invazia a 1-3 ganglioni sau
- tumora este mai mare de  $> 5$  cm sau
- margini postmastectomie pozitive sau ; este de preferat reexcizia pana la obtinerea de margini negative sau
- margini negative dar  $<$  de 1 mm cu factori de risc crescut sau
- tumora  $>2$ cm dar  $\leq 5$ cm cu factori de risc crescut
- factori de risc crescut pentru recidiva:
  - – tumora centrala/mediala,
  - – varsta  $< 35$  ani
  - – invazia limfovaculara extinsa

*-pentru ganglioni negativi, tumora  $\leq 5$  cm si margini  $\geq 1$ mm NU se recomanda radioterapie*

*Recomandari NCCN 2022:*

*- $\geq 4$  ganglioni axilari invadati se recomanda radioterapia la peretele toracic + regiunea infraclaviculara, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice altă parte a patului axilar la risc*

*– 1-3 ganglioni axilari invadati : se considera puternic radioterapia la peretele toracic + regiunea infraclaviculara, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice altă parte a patului axilar la risc.*

*– tumora  $>5$  cm si ganglioni axilari negativi: se considera radioterapia la peretele toracic  $\pm$  regiunea infraclaviculară,  $\pm$  zona supraclaviculară,  $\pm$  ganglionii mamari interni și orice parte din patul axilar la risc.*

*-margini pozitive. Reexcizia pana la obtinerea de margini negative este de preferat. Dacă nu este posibil, atunci se ia în considerare radioterapia la peretele toracic  $\pm$*

regiunea infraclaviculară ± zona supraclaviculară, ± ganglionii mamari interni și orice zona a patului axilar la risc.

*-ganglioni axilari negativi, tumora ≤ 5 cm, si margini negative dar < de 1 mm: se ia in considerare radioterapia la peretele toracic, ± ganglionii regionali la pacienții cu tumori centrale sau medii sau tumori > 2 cm cu alte caracteristici cu risc ridicat (vârsta < sau LVI extinsă).*

*-ganglioni axilari negativi, tumora ≤ 5 cm, si margini negative dar ≥ de 1 mm: Nu se recomanda radioterapie.*

*Radioterapia postmastectomie poate fi luată în considerare la pacienții cu multipli factori de recurență cu risc ridicat, incluzand tumori centrale/mediale sau tumori > 2 cm cu alte caracteristici cu risc ridicat, cum ar fi vârsta < 35 ani și/sau ILV extinsa.*

Radioterapia se poate administra concomitent cu chimioterapia tip CMF sau dupa chimioterapie cind este indicata alt tip de chimioterapie.

### **Terapia adjuvanta in functie de Subtipurile histologice de cancer de san Luminal A ‘Luminal A-like’**

Toate analizele de mai jos trebuie sa fie prezente:

- ER and PgR pozitivi
- HER2 negativ
- Ki-67 ‘low’
- Risc de recidiva “low” bazat pe evaluarea expresiei multigenice

**Terapia endocrina este terapia recomandata** si adesea este singura terapie.

Chimioterapia poate fi adaugata la pacienti selectati:

- 21 gene RS high(>31)
- 70 gene RS high
- G3
- ≥ 4 ganglioni axilari invadati
- Varsta < 35 de ani (parerile sunt impartite referitor la acest criteriu)

### **Luminal B**

Luminal B-like cuprinde acele cazuri luminales carora le lipsesc caracteristicile notate la subtipul Luminal A-like. Astfel fie o valoare Ki 67 mare (>14%) fie o valoare mica a RP(<20%) poate fi utilizata pentru a diferentia Luminal A-like de Luminal B-like(HER-2 negativ).

#### **a). Luminal B-like (HER2 negativ)**

Pacientele trebuie sa includa:

- ER pozitiv
- HER2 negativ

Si cel putin unul din urmatoarii:

- Ki 67 high >16%
- PR negativ sau low(<20%)

– Risc de recidiva(RR) “high” > 31, bazat pe evaluarea expresiei multi-genice, daca este disponibila.

***Se recomanda terapie endocrina si chimioterapie pentru majoritatea pacientilor.***

**b). Luminal B-like (HER2 pozitiv)**

- ER pozitivi
- HER2 supraexprimat sau amplificat
- Orice Ki-67
- Orice PgR

***Se recomanda chimioterapie, plus terapie anti HER2 plus terapie endocrina.***

**Supraexpresia Erb-B2 (HER2 pozitiv (non-luminal))**

- HER2 supraexprimat sau amplificat
- ER and PgR absenti

***Se recomanda chimioterapie plus terapie anti HER 2.*** Indicatiile pentru terapia anti HER 2:

- pacientele cu tumori  $\geq 1$  cm indiferent de statusul ganglionilor axilari
- tumori < 1 cm (0,6-1 cm-T1b), cu N0 si RE negativi,
- tumori foarte mici cu metastaze ganglionare  $\leq 2$  mm(pN1mi)

**Basal-like (Triplu negativ (ductal))**

- ER and PgR absenti
- HER2 negativ

**Se recomanda chimioterapie**

**Tipuri speciale histologice**

**A. Endocrine responsive**

Aici sunt incluse: carcinomul cribriform, tubular si mucinos

***Se recomanda terapie endocrina***

**B. Endocrine non-responsive**

Include carcinomul apocrin, medular, adenoid chistic si metaplastic.

**Se recomanda chimioterapie.** Carcinomul adenoid chistic, daca ganglionii sunt negativi poate sa nu necesite chimioterapie.

**TERAPIA ADJUVANTĂ**

Terapia sistemică se referă la tratamentul medical al cancerului de sân folosind terapie endocrină, chimioterapie și/sau terapie biologică.

Caracteristicile tumorii prezic pacienții care pot beneficia de anumite tipuri de terapie. De exemplu, pacienții cu receptori hormonali pozitivi beneficiază de utilizarea terapiei endocrine. În plus, pacienții cu cancere HER2 pozitive beneficiază de tratament care utilizează tratamentul direcționat HER2.

## Cancerul de san in stadiu incipient

Pentru pacienții cu cancer de sân în stadiu incipient (pacienții cu stadiul I, IIA sau un subgrup de boală în stadiul IIB (T2N1), tratamentul se bazează pe caracteristicile tumorii, starea pacientului și preferințele pacientului:

*-În general, pacienții cu cancer de sân cu receptori hormonalți pozitivi ar trebui să primească terapie endocrină. Dacă ei ar trebui să primească și chimioterapie adjuvantă depinde de caracteristicile pacientului și ale tumorii*

-se ofera chimioterapie pacienților cu cancer în stadiu incipient [I, IIA și IIB(T2N1)] cu receptori hormonalți pozitivi, care au caracteristici de risc ridicat, cum ar fi tumora de grad înalt (G3), dimensiunea tumorală mare ( $\geq 5$  cm), ganglioni limfatici invadati patologic și/sau scor de recurenta genica 21 crescut  $>26$ .

-în absența caracteristicilor cu risc ridicat, se preferă să nu se administreze chimioterapie.

- Pacienții selectați cu cancer de sân cu risc crescut, ganglioni pozitivi, ER-pozitiv, HER2-negativ sunt candidați pentru tratamentul adjuvant cu inhibitorul kinazei 4/6 dependent de ciclina abemaciclib. La pacienții cu cancer de sân HR-pozitiv/HER2-negativ, **cu risc ridicat** (adică, cei cu  $\geq 4$  ganglioni limfatici pozitivi sau 1–3 ganglioni limfatici pozitivi cu una sau mai multe dintre următoarele:

grading 3, dimensiunea tumorii  $\geq 5$  cm sau un scor Ki-67 de  $\geq 20\%$ ) 2 ani de abemaciclib adjuvant pot fi luate în considerare în asociere cu terapia endocrină.

Abemaciclib este aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA ca terapie adjuvantă pentru femeile cu cancer de sân **cu risc ridicat**, ER-pozitiv, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ cu Ki-67  $\geq 20\%$  plus una dintre următoarele caracteristici:

-Boala N1 și alte caracteristici cu risc ridicat (T3, grad înalt) sau

-Boala N2 sau N3

Pentru pacienții cu astfel de cancer (indiferent de starea de menopauză), se sugerează **terapia adjuvantă cu abemaciclib timp de doi ani**, de obicei concomitent cu începerea tratamentului endocrin. Cu toate acestea, recunoscând că urmărirea rămâne scurtă, efectul asupra OS este încă necunoscut și există efecte secundare clare ale tratamentului (în special, diaree), este acceptabil să omiteți această terapie sau să o utilizați selectiv numai la cei cu cele mai mari riscuri de recidivă. De remarcat, nu există date cu privire la rezultatele cu inhibitori de kinaza dependentă de ciclina (CDK) 4/6 la femeile cu mutații ale genei de susceptibilitate a cancerului de sân 1/2 (BRCA1/2) și pentru astfel de paciente, olaparib este abordarea preferată în plus.

Riscul ridicat a fost definit ca având  $\geq 4$  ganglioni pozitivi; sau unul până la trei ganglioni pozitivi și cel puțin unul dintre următoarele: dimensiunea tumorii  $\geq 5$  cm, grad histologic 3 sau Ki-67  $\geq 20\%$ .

În schimb, în studiul PALLAS, adăugarea a doi ani de **Palbociclib** la terapia endocrină adjuvantă la pacienții cu cancer de sân, receptor hormonal pozitiv/HER2 negativ în stadiul II sau III *nu a reușit să îmbunătățească IDFS (SV fara semne de boala invaziva), iar studiul a fost închis devreme pentru inutilitate.*

-Pentru pacienții cu boală ER/PR negativi și HER2 negativă (cancer de sân triplu negativ), de obicei se administrează chimioterapie adjuvantă dacă dimensiunea tumorii este  $\geq 0,5$  cm. Deoarece aceste paciente nu sunt candidate pentru terapie endocrină sau tratament cu agenți direcționați HER2, chimioterapia este singura lor opțiune de tratament adjuvant, după sau înainte de radioterapie. Pacientele cu cancer de sân triplu negativ cu dimensiunea  $<0,5$  cm pot renunța la chimioterapie adjuvantă în majoritatea cazurilor, datorită avantajului minim de supraviețuire.

Pentru pacientele cu tumori  $\leq 0,5$  cm — Prognosticul tumorilor cu ganglioni negativi, triplu negativ  $\leq 0,5$  cm este în general favorabil și, prin urmare, beneficiile chimioterapiei adjuvante sunt probabil foarte mici și trebuie cântărite în raport cu șansele de reacții adverse grave ale chimioterapiei. În general, pacientele cu tumori microinvazive sau foarte mici (1mm până la 5 mm) nu au nevoie de chimioterapie, deși se discută cu atenție problema cu astfel de pacienți, având în vedere că un beneficiu mic nu poate fi exclus și, unii pacienți, în special cei cu 4 sau tumori de 5 mm, pot alege în mod rezonabil să continue tratamentul chioterapic.

- Pacientele cu cancer de sân HER2-pozitiv cu o dimensiune a tumorii  $> 1$  cm primesc de obicei o combinație de chimioterapie plus terapie direcționată anti HER2. Managementul cancerelor de sân mici ( $\leq 1$  cm) HER2-pozitive este controversată. După chimioterapie, pacientele cu boală cu receptori hormonali pozitivi ar trebui să primească și terapie endocrină adjuvantă.

Anumite subtipuri foarte rare de carcinom metaplazic (de exemplu, carcinom adenoscuamos de grad scăzut și carcinom asemănător fibromatozei de grad scăzut) au un prognostic favorabil fără terapii sistemice adjuvante. Pacientelor cu tumori cu astfel de histologii li se poate oferi observație mai degrabă decât terapii sistemice adjuvante, cu condiția ca tipul histologic favorabil să fie pur ( $>90$  la sută, după cum este clasificat pe excizia chirurgicală, nu numai biopsia de bază). Pasul critic în evaluarea unor astfel de tumori, din cauza rarității lor, este revizuirea patologică de către un serviciu de patologie cu înaltă experiență pentru a corobora diagnosticul. Acest lucru este valabil mai ales atunci când se are în vedere omiterea terapiei adjuvante.

## **CANCER DE SÂN LOCAL AVANSAT**

Include pacienți cu boală în stadiul IIB (T3N0) și pacienți cu boală în stadiul IIIA(N2), IIIB(T4) și IIIC(N3).

Cancerul de sân avansat local este cel mai bine gestionat cu terapia multimodală care utilizează terapie sistemică și locoregională.

**Terapie sistemică neoadjuvantă** - Majoritatea pacienților cu cancer de sân local avansat și unii cu boală în stadiu incipient (în special dacă este triplu negativ sau receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman [HER2] pozitiv), sunt tratați cu terapie sistemică neoadjuvantă. Scopul tratamentului este de a induce un răspuns tumoral înainte de intervenția chirurgicală și de a permite conservarea sânilor. Chimioterapia neoadjuvantă oferă, de asemenea, informații despre răspunsul la terapie, care pot fi utile în viitor, dacă cancerul reapare.

Terapia neoadjuvantă are ca rezultat o supraviețuire pe termen lung fără boală (DFS) și o supraviețuire globală (SG), comparabile cu cele obținute cu intervenția chirurgicală primară urmată de terapia sistemică adjuvantă.

Abordarea cu privire la selecția tratamentului în cadrul terapiei neoadjuvante este prezentată mai jos:

*Pentru majoritatea pacienților cu boală cu receptori hormonalți pozitivi care primesc terapie neoadjuvantă, se oferă chimioterapie mai degrabă decât terapie endocrină neoadjuvantă. Chimioterapia este asociată cu rate de răspuns mai mari într-o perioadă mai scurtă de timp. Pentru pacienții selecționați cu boală hormonopozitivă, terapia endocrină neoadjuvantă poate fi o opțiune adecvată dacă există comorbidități grave sau alți factori (de exemplu, preferința pacientului) care necesită această strategie.*

-Pentru pacienții cu cancer de sân HER2-pozitiv, la schema de chimioterapie trebuie adăugat un agent HER2 (de exemplu, trastuzumab cu sau fără pertuzumab).

-Pentru pacienții cu boală cu RH negativ, HER2 negativ, terapia neoadjuvantă constă în chimioterapie, cu adăos de imunoterapie (pembrolizumab) pentru unii pacienți cu boală cu risc ridicat.

### **Testarea BRCA**

Având în vedere asocierea anumitor mutații ale genei de susceptibilitate a cancerului de sân 1 (BRCA1) cu TNBC, se recomandă ca femeile diagnosticate la 60 de ani sau mai tinere cu TNBC localizat sau cele de orice vârstă cu TNBC metastatic să fie supuse testării mutației BRCA indiferent de antecedentele familiale.

Inhibitori PARP pentru purtătorii BRCA - Inhibitorul poli (ADP-riboză) polimerază (PARP) **olaparib** are aprobarea de reglementare din partea US Food and Drug Administration pentru *tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu cancer de sân precoce triplu negativ, RH negativi, BRCA mutant, HER2-negativ, cu risc*

Dupa interventia chirurgicala cu examenul histopatologic al tumorii rezecate si al disectiei ganglionare se intalnesc urmatoarele situatii:

### **Pacientele cu Receptori Hormonali Pozitivi-Her2 Negativ**

**Tip histologic: ductal, lobular, mixt, metaplastic**

**pT1, pT2, pT3 si pN0**

*a). Tumori  $\leq 0,5$  cm-recomandare:* se ia in considerare terapie endocrina adjuvanta(categoria2B)

*b). Tumori  $> 0,5$  cm-se considera necesar evaluarea expresiei genice (21-gene RT-PCR)*

*Daca evaluarea expresiei genice nu este facuta se recomanda:*

– chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta sau terapie endocrina adjuvanta+/-supresie ovariana

*Daca evaluarea expresiei genice s-a facut:*

- -risc de recurenta  $< 15$ : se recomanda terapie endocrina adjuvanta+/- supresie ovariana in premenopauza
- -risc de recurenta 16-25: se recomanda terapie endocrina adjuvanta +/- supresie ovariana in premenopauza sau chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta
- -risc de recurenta  $\geq 26$ : se recomanda chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta

### **Pacientele cu Receptori Hormonali Pozitivi-Her2 Negativ, pT1-T3, si pN0 sau pN+, in postmenopauza**

**Tip histologic: ductal, lobular, mixt, micropapilar**

*-pentru  $T < 0,5$  mm si pN0  $\rightarrow$ se considera hormonoterapie adjuvanta*

*-pentru  $T > 0,5$ mm sau ggl pN1mi( $\leq 2$ mm) sau ggl pN1(1-3 ganglioni pozitivi)  $\blacktriangleright$  se evalueaza daca este candidat pentru chimoterapie:*

*-nu este candidat pentru chimioterapie  $\blacktriangleright$  se recomanda terapie endocrina*

*-daca este candidat pentru chimioterapie se considera evaluare genica pentru a avalua prognosticul  $\blacktriangleright$  daca SR este  $>26$  (Oncotype) se recomanda chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta sau terapie endocrina adjuvanta +supresie ovariana daca paciente refuza chimioterapia*

*pN2/pN3(≥ 4ggl ipsilaterali cu metastaze >2mm* ► se recomanda chimioterapie adjuvanta urmata de terapie endocrina adjuvanta(categoria 1)

Pentru N1mi și N1, testele multigenice sunt prognostice și nu s-au dovedit a fi predictive pentru beneficiul chimioterapiei, dar pot fi utilizate pentru a identifica o populatie de pacienti cu risc scăzut care, atunci când este tratată cu terapie endocrină adecvată, obtine puțin beneficiu absolut de la chimioterapie.

În ceea ce privește analiza RT-PCR cu 21 de gene, o analiză secundară a unui studiu prospectiv sugerează că testul este predictiv pentru femeile cu 1-3 ganglioni axilari ipsilaterali implicati.

Există date limitate pentru a face recomandări pentru chimioterapie pentru cei > 70 de ani de varsta.

Se ia în considerare terapia adjuvantă cu bisfosfonați pentru reducerea riscului de metastază la distanță timp de 3-5 ani la pacientele în postmenopauză (naturale sau induse) cu tumori cu ganglioni negativi sau pozitivi cu risc crescut.

Adăugarea a 1 an de olaparib adjuvant este o opțiune pentru pacienții selectați cu mutație germinativă BRCA1/2 după finalizarea chimioterapiei adjuvante.

La pacienții în premenopauză cu RS <26, adăugarea chimioterapiei la terapia endocrină a fost asociată cu o rată mai scăzută de recidivă la distanță comparativ cu monoterapia endocrină, dar nu este clar dacă beneficiul s-a datorat efectelor de supresie ovariană promovate de chimioterapie.

### **Pacientele cu Receptori Hormonali Negativi-Her2 Negativ (triplu negativ)**

#### **Tip histologic: ductal, lobular, mixt**

*pT1, pT2, pT3 si pN0 sau pN1mi(≤ 2mm metastaza ganglionara axilara )*

-Tumora ≤ 0,5 cm -pN0- Nu se recomanda terapie adjuvanta

– pN1mi-se considera chimioterapie adjuvanta

-Tumora 0,6-1 cm-se considera chimioterapie adjuvanta

-Tumora >1 cm – se recomanda chimioterapie adjuvanta(categoria 1)

#### **Tip histologic: micropapilar, metaplastic**

*pN+(≥1 metastaza ipsilaterală >2mm)* ► Chimioterapie adjuvanta(categoria 1)

Se ia în considerare terapia adjuvantă cu bifosfonați pentru reducerea riscului de metastază la distanță timp de 3-5 ani la pacientele în postmenopauză (naturale sau induse) cu tumori cu ganglioni negativi sau pozitivi cu risc crescut.

Adăugarea a 1 an de olaparib adjuvant este o opțiune pentru paciente selectate cu mutație germinativă BRCA1/2 după finalizarea chimioterapiei adjuvante.

La pacienții selectați cu T<0,5 cm , pN0 cu caracteristici cu risc ridicat (de exemplu, paciente tinere <35 ani, invazie angiolimfatică cu histologie de grad înalt G3), chimioterapia adjuvantă poate fi luată în considerare (categoria 2B).

### **Pacientele cu Receptori Hormonali Negativi-Her2 Pozitiv**

#### **Tip histologic: ductal, lobular, mixt, metaplastic**

pT1, pT2, pT3 și pN0 sau pN1mi(≤ 2mm metastaza ganglionară axilară )

a). Tumora ≤ 0,5 cm, pN0, pN1mi sau tumori 0,6-1 cm – se considera chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab

b). Tumora >1 cm – se recomandă chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab(categoria 1)

Ganglioni axilari ipsilaterali pozitivi(1 sau mai multi ganglioni cu metastaze >2mm)- se recomandă chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab(categoria 1) sau chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab și pertuzumab

*Tratamentul cu Trastuzumab se administrează pe o perioadă de 1 an.*

Prognosticul pacienților cu tumori T1a și T1b cu ganglioni negativi este incert atunci când HER2 este amplificat sau supraexprimat. Aceasta este o populație de pacienți cu cancer de sân care nu a fost studiată în studiile randomizate disponibile. Decizia de utilizare a terapiei cu trastuzumab la această grupă de pacienți trebuie să echilibreze toxicitățile cunoscute ale trastuzumabului, cum ar fi toxicitatea cardiacă și beneficiile absolute incerte, care pot exista cu terapia cu trastuzumab.

Chimioterapie adjuvantă cu paclitaxel săptămânal și trastuzumab poate fi luată în considerare pentru cancerul T1, N0, M0, HER2 pozitiv, în special dacă cancerul primar este negativ pentru receptori hormonali. Beneficiul absolut al chimioterapiei sistemice bazate pe HER2 este probabil neglijabil la pacienți cu cancer ER-pozitiv și dimensiuni tumorale care se învecinează cu T1mic (<1 mm), atunci când riscul de recurență estimat este mai mic de 5%, iar terapia endocrină rămâne o opțiune viabilă pentru tratament sistemic.

Se ia în considerare terapia adjuvantă cu bifosfonați pentru reducerea riscului de metastază la distanță timp de 3-5 ani la pacienții în postmenopauză (naturală sau indusă) cu tumori cu ganglioni negativi sau pozitivi cu risc crescut.

### **Pacientele cu Receptori Hormonali Pozitivi-Her2 Pozitiv**

#### **Tip histologic: ductal, lobular, mixt, micropapilar**

pT1, pT2, pT3 și pN0 sau pN1mi(≤ 2mm metastaza ganglionară axilară )

-Tumora ≤ 0,5 cm

pN0-se considera terapie endocrină adjuvantă ± chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab (categoria 2B)

pN1mi(≤ 2mm metastaza ganglionară axilară) - se recomandă terapie endocrină adjuvantă sau chimioterapie adjuvantă cu trastuzumab și terapie endocrină

-Tumora 0,6-1 cm-se recomanda chimioterapie adjuvanta cu trastuzumab si terapie endocrina

-Tumora > 1 cm-se recomanda chimioterapie adjuvanta cu trastuzumab(categoria 1) si terapie endocrina

Ganglioni axilari ipsilaterali pozitivi(1 sau mai multi ggl cu metastaze >2mm)- se recomanda chimioterapie adjuvanta cu trastuzumab(categoria 1) si terapie endocrina sau chimioterapie adjuvanta cu trastuzumab si pertuzumab si terapie endocrina.

*Tratamentul cu Trastuzumab se administreaza pe o perioada de 1 an.*

Prognosticul pacienților cu tumori T1a și T1b cu ganglioni negativi este incert atunci când HER2 este amplificat sau supraexprimat. Aceasta este o populație de pacienți cu cancer de sân care nu a fost studiată în studiile randomizate disponibile. Decizia de utilizare a terapiei cu trastuzumab la această grupă de pacienți trebuie să echilibreze toxicitățile cunoscute ale trastuzumabului, cum ar fi toxicitatea cardiacă și beneficiile absolute incerte, absolute care pot exista cu terapia cu trastuzumab. Chimioterapie adjuvantă cu paclitaxel săptămânal și trastuzumab poate fi luată în considerare pentru cancerule T1, N0, M0, HER2 pozitive, în special dacă cancerul primar este negativ pentru receptori hormonalni. Beneficiul absolut al chimioterapiei sistemice bazate pe HER2 este probabil neglijabil la pacienți cu cancer ER-pozitive și dimensiuni tumorale care se învecinează cu T1mic (<1 mm), atunci când riscul de recurență estimat este mai mic de 5%, iar terapia endocrină rămâne o opțiune viabilă pentru tratament sistemic.

## **Pacientele cu Histologii Favorabile**

### **RE pozitivi si/sau RP pozitivi, Her 2 negativi**

pT1, pT2, pT3 si pN0 sau pN1mi(≤ 2mm metastaza ganglionara axilara )

-Tumora < 1 cm-se considera terapie endocrina adjuvanta pentru reducerea riscului

-Tumora 1-2,9 cm-se considera terapie endocrina adjuvanta

c). -Tumora ≥ 3 cm- se recomanda terapie endocrina adjuvanta

Ganglioni axilari ipsilaterali pozitivi(1 sau mai multi ggl cu metastaze >2mm

Se recomanda terapie endocrina adjuvanta ± chimioterapie adjuvanta

### **Carcinom adenoid chistic si alte carcinoame salivare**

#### **Carcinom secretor**

#### **Carcinom metaplastic cu grad scazut(G1)**

### **RE si RP negativi, Her 2 Negativ**

Se recomanda numai terapie locala. Se ia in considerare terapia sistemica/tintita numai in boala pN1

*Chimioterapia si terapia endocrina utilizate ca tratament adjuvant trebuie sa fie administrate secvential, terapia endocrina urmind chimioterapiei. Datele disponibile sugereaza ca terapia endocrina si herceptinul se pot administra concomitent cu radioterapia.*

*Beneficul absolut de la chimioterapie este pronuntat la pacientele cu RE negativi. La pacientele cu RE pozitivi chimioterapia isi exercita efectul, cel putin partial prin inducerea insuficientei ovariene. Chimioterapia se administreaza pe o perioada de 12-24 de saptamani(4-8 cicluri). Utilizarea compusilor de platina la pacientele cu tumori triplu negative sau purtatoare de mutatii BRCA1/2, in situatie adjuvanta nu se recomanda de rutina.*

Chimioterapia este contraindicata la:

1. Carcinoamele in situ (CIS),
2. Carcinoamele invazive < 0,5 cm si ganglioni axilari negativi, RH pozitiv
3. Afectiuni medicale care fac inprobabila supravietuirea > 5 ani sau efectele secundare ale terapiei citostatice sunt de neacceptat.

### **CHIMIOTERAPIE PREOPERATORIE**

**Chimioterapie preoperatorie** trebuie considerata pentru femeile care intrunesc criteriile pentru terapia chirurgicala conservatoare cu exceptia marimii tumorale prea mari. Daca pacienta nu are ganglioni axilari palpabili se considera biopsia ganglionului santinela(SND). Daca pacienta are ganglioni axilari palpabili se efectueaza biopsie tru cut sau aspiratie cu ac fin iar daca examenul histopatologic sau citologic este negativ atunci se recomanda biopsia ganglionului santinela. Daca chimioterapia este utilizata se recomanda sa se administreze toate ciclurile de chimioterapie fara divizarea ei in o parte preoperatorie si una postoperatorie. Daca se administreaza Trastuzumab acesta trebuie administrat concomitent cu taxolul ca parte a regimului de chimioterapie. Aditia Carboplatinului la chimioterapia neoadjuvanta permite o crestere in rata de raspunsuri patologice complete(pCR) la pacientele cu tumori triplu negative, purtatoare de BRCA1/2 sau la pacientele cu istoric familial de cancer de san/ovarian.

Tumorile cu RE pozitivi, HER2 negative, in special subtipul lobular sunt mai putin responsive la chimioterapie ca cele cu RE negativi si Her 2 pozitive. Pentru acest motiv la pacientele in postmenopauza cu RE pozitivi si Her2 negative, subtip lobular se poate administra preoperator terapie hormonala cu inhibitori de aromataza.

## **EVALUAREA ANTERIOR TERAPIEI PREOPERATORII**

### Evaluare preterapeutică

Evaluarea axilară, considera ecografia axilară

Biopsia percutană a ganglionilor suspecți

Hemograma

Teste biochimice ce includ testele functionale hepatice și fosfataza alcalină

*Teste adiționale de considerat*

CT toracic +/- contrast

CT pelvi-abdominal cu contrast sau MRI cu contrast

Scintigrafie osoasă sau PET/CT cu fluorura de sodiu (categoria 2B)

FDG PET/CT (optional)

MRI a sânului (optional) în special pentru tumorile oculte mamografic

Se ia în considerare studii imagistice suplimentare numai în prezența semnelor și simptomelor de boală metastatică.

Dacă se ia în considerare terapia preoperatorie, se ia în considerare utilizarea unui test de evaluare genetică pentru pacientele în postmenopauză cu boală cN0, operabilă, ER-pozitivă, HER2-negativă

## **CHIMIOTERAPIE NEOADJUVANTĂ, PREOPERATORIE**

### **SE RECOMANDA LA:**

#### **Pacienții cu cancer de sân inoperabil:**

- Cancer de sân inflamator
- ganglioni axilari mari sau ganglioni conglomerati (cN2)
- boala ganglionară cN3
- tumori cT4

#### **Pacienții cu cancer de sân operabil:**

- Her2+(tumora sensibilă la CHT), sau triplu negative și tumora  $\geq$  cT2 sau  $\geq$  cN1
- Tumora primară mare față de dimensiunea sânilor la o pacientă care dorește conservarea sânului (stadiu clinic I sau II).
- boală cu ganglioni pozitivi și care probabil vor deveni negativi prin terapie sistemică preoperatorie (cN1)
- Terapia sistemică preoperatorie poate fi luată în considerare pentru boala cT1c, cN0, HER2-pozitivă sau TNBC
- Pacienți la care intervenția chirurgicală definitivă poate fi amânată.

### Nu sunt candidați pentru terapie sistemică preoperatorie

- Pacienți cu boală în situ extinsă, când extensia carcinomului invaziv nu este bine

definita

– Paciente cu o tumora slab delimitată

– Paciente ale căror tumori nu sunt palpabile sau evaluabile clinic

**Dupa terminarea chimioterapiei preoperatorii** boala este operabila sau neoperabila

Daca boala este operabilă tratamentul chirurgical indicat este sector (terapie chirurgicala conservatoare-BCS) cu stadializare axilara chirurgicala iar daca nu este posibilă BCS se indica Mastectomie cu stadializare chirurgicala axilara și terapie adjuvantă.

**Terapia adjuvantă după BCS**(dupa chimioterapie preoperatorie) consta in Radioterapie adjuvantă postlumpectomie si terapie sistemică adjuvantă.

**Terapia adjuvantă după mastectomie si stadializare axilara chirurgicala** consta din terapie sistemică adjuvantă si Radioterapie adjuvantă postmastectomie.

Radioterapie adjuvantă postmastectomie se indica in urmatoarele situatii:

cN+ si ypN0: se recomanda puternic radioterapie la peretele toracic si axila nedisecata la risc

orice ypN+: se recomanda puternic radioterapie la peretele toracic si axila nedisecata la risc

In caz de cN0, ypN0 si axila a fost evaluata prin biopsia ganglionului santinela(SLNB) sau disectie ganglionara axilara se recomanda terapie sistemică adjuvantă fara Radioterapie adjuvantă.

### Terapia sistemică ajutantă după terapia sistemică preoperatorie

	Raspuns dupa terapie preoperatorie	Terapie sistemică adjuvantă
HR-pozitiv/HER2-negativ	ypT0N0 sau pCR sau ypT1-4, N0 sau ypN≥1	<i>Terapie endocrină adjuvantă</i> (categoria 1)  + olaparib adjuvant dacă exista mutația germinativă BRCA1/2 scorul CPS+EG ≥3 și boală reziduală
HR-negativ/HER2-pozitiv	ypT0N0 sau pCR  ypT1-4, N0 sau ypN≥1	Se finalizeaza până la 1 an de terapie țintită anti HER2 cu <i>trastuzumab</i> (categoria 1) ± <i>pertuzumab</i>  <i>Ado-trastuzumab emtansină</i> (categoria 1) în monoterapie timp de 14 cicluri. Dacă <i>ado-trastuzumab emtansină</i> a fost întrerupt pentru toxicitate, atunci se indica <i>trastuzumab</i> (categoria 1) ± <i>pertuzumab</i> pentru a finaliza 1 an de terapie și
HR-pozitiv/HER2-pozitiv	ypT1-4, N0 sau ypN≥1	<i>Ado-trastuzumab emtansină</i> (categoria 1) în monoterapie timp de 14 cicluri. Dacă <i>ado-trastuzumab emtansină</i> a fost întrerupt pentru toxicitate, atunci se indica <i>trastuzumab</i> (categoria 1) ± <i>pertuzumab</i> pentru a finaliza 1 an de terapie și Dacă HR-pozitiv, <i>terapie endocrină adjuvantă</i> (categoria 1)

	ypT0N0 sau pCR	<i>Terapia endocrina (categoria 1) + se completeaza până la un an de terapie țintită HER2 cu trastuzumab (categoria 1) ± pertuzumab</i>
HR-negative/HER2-negative	ypT0N0 sau pCR  ypT1-4, N0 sau ypN≥1	Pentru risc crescut(stadiul II si III TNBC): <i>pembrolizumab</i> adjuvant(dacă regimul care conține pembrolizumab a fost administrat preoperator)  <i>Capecitabină adjuvant</i> (6-8 cicluri) sau <i>Olaparib adjuvant</i> timp de 1 an dacă exista mutatie in linia germinala BRCA1/2 sau <i>Pembrolizumab adjuvant</i> (dacă regimul preoperator a conținut pembrolizumab)

## **REGIMURI DE CHIMIOTERAPIE**

### **HER2-Negative**

#### *Regimuri preferate:*

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) urmat de paclitaxel la 2 saptamani

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) urmat de paclitaxel saptamanal
- TC (docetaxel si cyclophosphamide)
- Olaparib daca exista mutatii germline BRCA1/2
- Cancereul de san triplu negativ high risk: preoperator Pembrolizumab+Carboplatin+Paclitaxel, urmat de Pembrolizumab+Ciclofosfamida+Doxorubicina) si apoi pembrolizumab adjuvant 8 cicluri
- daca este cancer de san triplu negativ si are boala reziduala dupa terapia preoperatorie cu taxani, agent alkilant si antracicline *se recomanda chimioterapie pe baza de Capecitabina 6-8 cicluri.*

Criteriile de risc ridicat includ stadiul II-III TNBC.

#### *Utile in anumite circumstante:*

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) la 3 saptamani (categoria 2B)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- AC urmat de paclitaxel saptamanal

- Capecitabina ca terapie de mentinere la pacientele triplu negative cu boala reziduala dupa terapia adjuvanta.

*Alte regimuri recomandate:*

- AC urmat de docetaxel la 3 saptamani
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)
- Pacienti selectati cu TNBC numai in situatie preoperatorie:

-paclitaxel +carboplatin saptamanal

-docetaxel cu carboplatin

Se recomandă ca pacienții să încheie, în general, terapia neoadjuvantă (de exemplu, doxorubicină și ciclofosfamidă urmate de paclitaxel [AC/T] sau docetaxel și ciclofosfamidă [TC], sau variante) înainte de intervenția chirurgicală. Pentru femeile cu TNBC, se ofera *capecitabină 6-8 cicluri* dacă există boală reziduală după chimioterapia neoadjuvantă. Aproape toate femeile cu cancer HER2-negativ și Receptor Estrogenic pozitiv vor avea boală reziduală după chimioterapia neoadjuvantă; acești pacienți ar trebui să primească numai terapie endocrină adjuvantă.

Majoritatea pacientelor cu boală triplu negativă cu risc ridicat vor fi tratați cu terapie neoadjuvantă, inclusiv cei cu boală ganglionară pozitivă sau tumori primare mai mari (de exemplu,  $\geq T1c$ ). La astfel de pacienți care nu sunt purtători BRCA, se recomanda capecitabină adjuvantă dacă este prezentă boală reziduală.

Pentru purtătorii BRCA, se preferă de obicei olaparib, în special pentru cei care preferă să evite toxicitățile capecitabinei (stomatită, eritrodisezie plantaropalmară etc.).

La purtătorii BRCA care sunt tratați inițial cu intervenție chirurgicală și s-a dovedit a avea fie boală ganglionară pozitivă, fie o tumoare primară  $\geq 2$  cm pe specimenul chirurgical, se recomanda olaparib adjuvant.

Pentru pacienții cu boală cu receptori hormonalni pozitivi tratați cu chimioterapie neoadjuvantă care nu au avut un răspuns patologic complet, purtătorii BRCA cu boală reziduală și CPS+EG  $\geq 3$ , se recomanda olaparib adjuvant.

Se ia în considerare adăugarea de *olaparib adjuvant timp de 1 an* pentru cei cu mutații ale liniei germinale BRCA1/2 și :

- TNBC, dacă 1) boală  $\geq pT2$  sau  $\geq pN1$  după chimioterapie adjuvantă sau 2) boală reziduală după chimioterapia preoperatorie
- Tumori HR-pozitive, HER2-negative, dacă 1)  $\geq 4$  ganglioni limfatici pozitivi după chimioterapie adjuvantă (categoria 2A) sau 2) boală reziduală după terapia preoperatorie și un stadiu clinic, stadiu patologic, statusul receptorului de estrogen și gradul tumorii (scor CPS+EG)  $\geq 3$  (categoria 2A).

Includerea agenților de platină ca chimioterapie neoadjuvantă pentru TNBC rămâne controversată. Mai multe studii au arătat rate de pCR îmbunătățite cu încorporarea de platină. Cu toate acestea, rezultatele pe termen lung rămân necunoscute. Utilizarea de rutină a agenților de platină ca parte a terapiei neoadjuvante pentru TNBC nu este recomandată pentru majoritatea pacienților (inclusiv purtători de mutație BRCA), dar poate fi luată în considerare la pacienți selectați (cum ar fi cei pentru care este necesar un control local mai bun). Utilizarea agenților de platină în situație adjuvantă nu este recomandată. Dacă agenții de platină sunt incluși într-un regim pe bază de antracicline, secvența optimă de chimioterapie și alegerea agentului taxan nu sunt stabilite.

***Pentru tumorile HER2 NEGATIVE se recomanda urmatoarele REGIMURI PREOPERATOR/ADJUVANT:***

**Regimuri preferate**

**Dose-dense AC- P:**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> , ziua 1

Se repeta la 2 saptamini , 4 cicluri;

Urmata de *Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> la 2 saptamini X 4 cicluri

cu suport de colony-stimulating factor (CSF) (mai eficienta decat schema la 3 saptamini la pacientele cu receptori estrogenici(RE-) sau progesteronici(RP-) negativi.

**Dose-dense AC plus paclitaxel saptamanal**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> , ziua 1

Se repeta la 2 saptamini X 4 cicluri;

Urmata de *paclitaxel* 80 mg/m<sup>2</sup> IV in 1 h, saptamanal timp de 12 saptamani cu suport de colony-stimulating factor (CSF)

**TC:**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

*Cyclofosfamida* 600 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

Se repeta la 3 saptamini x 4 cicluri

Cu factor de stimulare leucocitara 5mcg/kg, zilele 2- 8

**Pembrolizumab preoperator + chimioterapie urmat Pembrolizumab adjuvant(nu este inca aprobat in UE)**

Preoperator:

- Pembrolizumab 200 mg IV Ziua 1
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV Zilele 1, 8, 15
- Carboplatin AUC 5 IV ziua

La 21 de zilele X 4 cicluri(1-4) urmat de

- Pembrolizumab 200 mg IV Ziua 1
- Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV Ziua 1 sau Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1
- la 21 zile x 4 cicluri (ciclurile 5–8)

Urmat de:

Pembrolizumab adjuvant 200 mg IV Ziua 1

la fiecare 21 zile x 9 cicluri

**Capecitabine** (pentru pacientele cu TNBC, se ofera *capecitabină* 6-8 cicluri dacă există boală reziduală după chimioterapia neoadjuvantă)

**Capecitabine** 1,000–1,250 mg/m<sup>2</sup> PO X2 /zi, zilele 1–14

La fiecare 21 zile timp de 6-8 cicluri

**Olaparib** (pentru pacienții cu boală cu receptori hormonalți pozitivi tratați cu chimioterapie neoadjuvantă care nu au avut un răspuns patologic complet, purtătorii BRCA cu boală reziduală și CPS+EG  $\geq 3$ , se recomanda olaparib adjuvant).

**Olaparib**

300 mg PO X 2/zi

Cicluri la 28 zile timp de 1 an

## ALTE REGIMURI RECOMANDATE

**AC => Docetaxel (T) la 3 saptamani**

*Adriamycin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

La 21 de zile, 4 cilcuri

Urmat de

*Docetaxel(Taxotere)* 100 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1, la 3 saptamani x 4 cicluri

Asociaza factor de crestere granulocitar

**EC**

*Epirubicina* 100 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

*Cyclophosphamide* 830 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

Se repeta la 3 saptamini x 8 cicluri

**TAC:**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

*Doxorubicin* 50 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

*Cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cu factor de stimulare leucocitara 5mcg/kg, zilele 2- 8

Se repeta la 3 saptamini, 6 cicluri

**Carboplatin + Paclitaxel saptamanal**

-in situatie neoadjuvanta la pacienti cu TNBC

*Paclitaxel (Taxol)* 80 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1, 8,15

*Carboplatin* AUC 5-6 ziua 1

Se repeta la 3 saptamini x 4 cicluri

**Carboplatin saptamanal+ Paclitaxel saptamanal**

-in situatie neoadjuvanta la pacienti cu TNBC

*Paclitaxel (Taxol)* 80 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1, 8,15

*Carboplatin* AUC 1,5-2 ziua 1, 8, 15

Se repeta la 28 de zile x 6 cicluri

**Docetaxel + Carboplatin (4-6 cicluri)**

-in situatie neoadjuvanta la pacienti cu TNBC

*Docetaxel* 75 mg/ m<sup>2</sup> ziua 1

*Carboplatin* AUC 6 ziua 1

Se repeta la 21 de zile x 4-6 cicluri.

**UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE**

**Dose-dense AC:**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> , ziua 1

Se repeta la 2 saptamini x 4 cicluri;

**AC:**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> , ziua 1

Se repeta la 3 saptamini x 4 cicluri;

**CMF**

*Cyclophosphamide* 100 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1-14 (este acceptabil si IV)

*Methotrexate* 40 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 & 8

*5-fluorouracil* 600 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 & 8

La 28 de zile x 6 cicluri.

### **AC urmat de paclitaxel saptamanal**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile x 4 cicluri.

Urmat de:

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1

Se repeta saptamanal x 12 saptamani.

### **Capecitabina(terapie de mentinere)**

Capecitabina 850 mg/m<sup>2</sup> x 2 /zi, PO zilnic zilele 1-28

Se repeta la 28 de zile timp de 1 an

## **REGIMURI PREOPERATOR/ADJUVANT pentru tumorile HER2-POZITIVE**

### *Regimuri preferate*

– Paclitaxel + trastuzumab (poate fi luat în considerare pentru pacienții cu boală T1,N0,M0, HER2-pozitivă cu risc scăzut, în special cei care nu sunt eligibili pentru alte regimuri adjuvante standard din cauza comorbidităților.

– TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab)

– TCHP (docetaxel/carboplatin/trastuzumab/ pertuzumab

– daca nu exista boala reziduala dupa terapia preoperatorie sau nu s-a administrat terapie preoperatorie se continua cu trastuzumab(categoria 1) ± pertuzumab pana la completarea a 1 an de tratament anti Her 2

– daca exista boala reziduala dupa terapia preoperatorie se recomanda Ado-trastuzumab emtansine (category 1) singur. Daca ado-trastuzumab emtansine s-a intrerupt pentru toxicitate, atunci se reia trastuzumab (category 1) ± pertuzumab pana la completarea a 1 an de tratament anti Her 2.

### *Utile in anumite circumstante*

-Docetaxel+Ciclofosfamida +Trastuzumab

-AC urmat de Docetaxel + trastuzumab

-AC urmat de Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

-Neratinib ( numai in situatie adjuvanta)

-Paclitaxel+trastuzumab+pertuzumab

-Ado-trastuzumab emtansine(TDM-1- numai in situatie adjuvanta)

Este acceptabilă schimbarea secvenței de administrare la taxan initial (cu sau fără terapie țintită HER2) urmată de AC

Se ia în considerare neratinib adjuvant extins după terapia adjuvantă care conține trastuzumab pentru pacienții cu boală HR-pozitivă, HER2-pozitivă cu un nivel ridicat de risc de recidivă. Beneficiul sau toxicitățile asociate cu neratinib extins la pacienții care au primit pertuzumab sau ado-trastuzumab emtansine este necunoscut.

Trastuzumab administrat în asociere cu o antraciclină este asociat cu toxicitate cardiacă semnificativă.

**Trastuzumab** combinat cu chimioterapia la pacientele cu supraexpresia/amplificarea HER 2, reduce la jumătate riscul de recidivă comparativ numai cu chimioterapia ceea ce se translatează într-o ameliorare absolută de 10% a DFS pe termen lung și o creștere a OS cu 9%. Trastuzumab este aprobat pentru :

- cancer de sân stadiile 1, 2, 3;
- ganglioni limfatici negativi și tumoră  $\geq 2$  cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau
- ganglioni limfatici negativi și tumoră  $\geq 1$  cm (pentru stadiu adjuvant) SAU
- ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau
- ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);
- recidive locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică

La pacientele la care se administrează terapie anti Her 2 neoperator, această terapie se administrează pe o perioadă de 9 săptămâni, se efectuează tratamentul local și se continuă tratamentul anti HER2 după tratamentul local. Durata de administrare este de 1 an. Trastuzumab este bine tolerat deși poate apărea disfuncție cardiacă. Înainte de începerea tratamentului se determină fracția de ejeție ( $> 50\%$ ) și apoi se repetă periodic la 3-4 luni pe perioada tratamentului. Datorită cardiotoxicității Trastuzumab nu trebuie administrat în asociere concomitentă cu antraciclinele. *Combinatia cu taxani este sigură și a fost demonstrată.* La pacientele cu HER2 ne pozitiv, Trastuzumab asociat la Paclitaxel plus EC a obținut o rată a pRC de 65% față de 26% numai cu chimioterapie.

Trastuzumab poate fi asociat sigur cu radioterapia și hormonoterapia.

### **Pertuzumab**

În situație neoadjuvantă *blocada duală anti HER2 asociată cu chimioterapia* (trastuzumab plus pertuzumab) a condus la ameliorări în rată pCR (răspuns complet patologic) comparativ cu chimioterapia asociată cu un singur agent anti HER2. *Combinatia trastuzumab cu pertuzumab ca terapie neoadjuvantă poate fi o opțiune la pacientele cu risc crescut.*

Pertuzumab se recomandă ca:

-tratament neoadjuvant la pacientii adulti cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau in stadiu incipient cu risc inalt de recurenta

-tratament adjuvant la pacientii adulti cu cancer mamar HER 2 pozitiv, in stadiu incipient, cu risc inalt de recurenta

Se considera risc crescut de recidiva pacientele cu receptori hormonali negativi, ganglioni axilari pozitivi, grading G2-G3, tumora >3 cm.

### **Pentru tumorile HER2 pozitive se recomanda urmatoarele regimuri preoperator/adjuvant:**

#### **Paclitaxel +Trastuzumab**

Paclitaxel + trastuzumab poate fi luat în considerare la pacienții cu boală cu risc scăzut T1, N0, M0, HER2 pozitiv, în special cei care nu sunt eligibili pentru alte regimuri adjuvante standard din cauza comorbidităților.

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> in 1 h IV saptamanal 12 saptamani  
cu:

Trastuzumab 4 mg/kg IV cu prima doza de paclitaxel

Urmat de :

Trastuzumab 2 mg/kg IV saptamanal pentru a completa 1 an de tratament.

Ca alternativa, trastuzumab 6 mg/kg IV la 21 zile pe perioada terapiei cu Paclitaxel si pana la completarea perioadei de 1 an de tratament.

#### **TCH**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Carboplatin AUC 6 IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile, 6 cicluri

Asociat cu

Trastuzumab 4 mg/kg IV saptamana 1

Urmat de :

Trastuzumab 2 mg/kg IV timp de 17 saptamani

Urmat de:

Trastuzumab 6 mg/kg IV

La 21 de zile pana la completarea unui 1 an de terapie cu Trastuzumab sau

Trastuzumab 8 mg/kg IV saptamana 1

Urmat de :

Trastuzumab 6 mg/kg IV

Se repeta la 21 de zile pana la completarea a 1 an de terapie cu trastuzumab.

#### **TCH + pertuzumab**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Carboplatin AUC 6 IV ziua 1

Cicluri la 21 de zile, 6 cicluri asociat cu:

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1

Pertuzumab 840 mg IV ziua 1

Urmat de:

Trastuzumab 6 mg/kg IV ziua 1

Pertuzumab 420 mg IV ziua 1

Cicluri la 21 de zile pentru a completa pana la 1 an de terapie cu trastuzumab

### **UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE**

#### **AC urmat de Paclitaxel(Taxol) saptamanal + trastuzumab**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ziua 1

Se repeta la 21 de zile 4 cicluri

Urmat de:

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV in 1 h ziua 1

Se repeta saptamanal, 12 saptamani

cu:

Trastuzumab 4 mg/kg IV saptamana 1

Urmat de :

Trastuzumab 2 mg/kg IV pana la completarea 1 an de terapie cu Trastuzumab

Ca alternativa:

Trastuzumab 6 mg/kg IV dupa terminarea Paclitaxel

La 21 de zile pana la completarea 1 an de terapie cu Trastuzumab

#### **Dose-dense AC- urmat de paclitaxel plus Trastuzumab:**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV , ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> , ziua 1

Se repeta la 2 saptamini x 4 cicluri;

Urmat de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> la 2 saptamini x 4 cicluri

cu suport de colony-stimulating factor (CSF) (mai eficienta decat schema la 3 saptamini la pacientele cu receptori estrogenici(RE-) sau progesteronici(RP-) negativi.

cu:

Trastuzumab 4 mg/kg IV cu prima doza de paclitaxel

Urmat de :

Trastuzumab 2 mg/kg IV saptamanal pentru a completa 1 an de tratament; ca alternativa

Trastuzumab 6 mg/kg IV la 21 zile poate fi folosit dupa terminarea terapiei cu paclitaxel, pentru a completa 1 an de tratament anti Her2.

### **AC sau dose dense AC urmat de Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile x 4 cicluri sau la 14 zile in caz de dose dense x 4 cicluri

Urmata de :

Pertuzumab 840 mg IV ziua 1 urmata de 420 mg IV

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmata de 6 mg/kg IV

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1,8, 15

Se repeta la 21 de zile x 4 cicluri

Urmata de:

Trastuzumab 6 mg/kg IV ziua 1

Pertuzumab 420 mg IV day 1

La 21 de zile pana la completarea 1 an de terapie cu  
Trastuzumab+Pertuzumab

### **Docetaxel/cyclophosphamide + trastuzumab**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile x 4 cicluri

cu:

Trastuzumab 4 mg/kg IV saptamana 1

Urmata de :

Trastuzumab 2 mg/kg IV timp de 11 saptamani

Urmata de:

Trastuzumab 6 mg/kg IV

La 21 de zile pana la completarea 1 an de terapie cu Trastuzumab  
sau

Trastuzumab 8 mg/kg IV saptamana 1

Urmata de :

Trastuzumab 6 mg/kg IV

Se repeta la 21 de zile pana la completarea a 1 an de terapie cu trastuzumab.

### **ALTE REGIMURI RECOMANDATE**

#### **AC urmat de Docetaxel + trastuzumab**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Ciclu la 21 de zile pentru 4 cicluri

Urmata de :

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV

Trastuzumab 8 mg/kg IV cu prima doza de docetaxel(apoi 6 mg/kg)

Ciclu la 21 de zile pentru 4 cicluri

Urmat de :

Urmat de trastuzumab 6 mg/kg IV la 21 zile pana la completarea perioadei de 1 an de tratament.

### **AC urmat de Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Ciclu la 21 de zile x 4 cicluri

Urmat de :

Pertuzumab 840 mg IV ziua 1 urmat de 420 mg IV dozele urmatoare

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg dozele urmatoare IV

Docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV

Ciclu la 21 zile x 4 cicluri

Urmat de :

Trastuzumab 6 mg/kg IV ziua 1

Pertuzumab 420 mg IV ziua 1

Ciclu la 21 zile pentru a completa 1 an de tratament.

### **HER 2 pozitiv -Utile in anumite circumstante**

#### **Neratinib**

120 mg PO zilnic în zilele 1-7; Urmată de:

160 mg PO zilnic în zilele 8-14; Urmată de:

240 mg PO zilnic în zilele 15-28

- Ciclu la fiecare 28 de zile x 1 ciclu

- Urmat de:

240 mg PO zilnic în zilele 1-28

Ciclu la fiecare 28 de zile x 12 cicluri începând cu ciclul 2

#### **Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab**

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV-ziua 1

- Ciclu la fiecare 7 zile x 12 cicluri

Trastuzumab 8 mg/kg IV în ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV

Pertuzumab 840 mg IV ziua 1 urmat de 420 mg IV

- Cicluri la fiecare 21 de zile x 4 cicluri

#### **Ado-trastuzumab emtansine(T-DMI)**

Ado-trastuzumab emtansine(T-DMI) 3,6 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile x 17 cicluri

### **TRATAMENT NEOADJUVANT CU TERAPIE HORMONALA**

La femeile in varsta > 70 de ani, in postmenopauza cu cancer de san cu RH pozitivi si histologie de carcinom lobular se poate utiliza ca terapie preoperatorie, **tratament neoadjuvant cu terapie hormonala** ce consta in letrozol sau anastrozol pe o perioada de 4-8 luni sau pana la cel mai bun rezultat si continuat postoperator. S-a constatat din trialurile efectuate, ca rezultatele obtinute cu letrozole sau anastrozol sunt superioare celor obtinute cu Tamofixen. Terapia hormonala nu se recomanda la pacientele in perioada premenopauzala in afara unor trialuri clinice.

### **TERAPIE ADJUVANTĂ DUPĂ TERAPIA SISTEMICĂ PREOPERATOR**

Se completeaza ciclurile de chimioterapie planificate, dacă nu au fost complete preoperator.

**RH pozitivi/HER 2 -negative** ► ypT0,N0 sau pCR sau  
ypT1-4, N0 sau ►  
ypN ≥ 1

► **terapie endocrina adjuvanta**(categoria 1) **plus**  
**Olaparib adjuvant** daca exista boala reziduala, mutatia germline BRCA1/2,  
scorul CPS+EG ≥3

**RH negativi/HER 2 -pozitiv**

► ypT0,N0 sau pCR ► Continua pana la 1 an terapia  
tintita anti HER 2 cu Trastuzumab(categoria 1) +/-  
Pertuzumab

► ypT1-4, N0 sau | ► Ado-trastuzumab  
ypN ≥ 1

etamsine(categoria 1) in monoterapie pentru 14 cicluri.

Daca ado-trastuzumab se intrerupe pentru toxicitate atunci se administreaza Trastuzumab(categoria 1) +/- Pertuzumab pana la terminarea unui an de terapie si daca are RH Pozitivi, se adauga terapie hormonala adjuvanta(categoria 1)

## RH pozitivi/HER 2 -pozitiv

▶ **ypN ≥ 1** ▶ Ado-trastuzumab etamsine(categoria 1) in monoterapie pentru 14 cicluri.

Daca ado-trastuzumab se intrerupe pentru toxicitate atunci se administreaza Trastuzumab(categoria 1) +/- Pertuzumab pana la terminarea unui an de terapie si daca are RH Pozitivi, se adauga terapie hormonala adjuvanta(categoria 1)

▶ **ypT0N0 or pCR** ▶ terapia endocrina(categoria 1) plus Trastuzumab(categoria 1) +/- Pertuzumab pana la terminarea unui an de terapie

## RH negativi/HER 2 -negativi (Triplu negativ)

▶ **ypT0N0 or pCR : pentru high risc:** Pembrolizumab adjuvant(daca regimul administrat anterior a continut Pembrolizumab)

▶ ypT1-4, N0 sau ypN ≥ 1	Capecitabina adjuvant(6-8 cicluri) sau Olaparib adjuvant timp de 1 an daca exista mutatie germline BRCA1/2 sau Pembrolizumab adjuvant(daca regimul administrat anterior a continut Pembrolizumab)
--------------------------	---

Criteriile de risc ridicat includ stadiul II-III TNBC. Utilizarea pembrolizumabului adjuvant (categoria 2A) poate fi individualizată.

– Se ia în considerare **capecitabina adjuvant** 6-8 cicluri la pacienții cu cancer de sân triplu negativ și cancer invaziv rezidual după tratament neoadjuvant standard cu chimioterapie pe bază de taxan, agent alchilant și antraciclină.

și

– **Radioterapia adjuvantă** se bazează pe stadiul maxim de boală din caracteristicile tumorii la diagnostic prechimioterapie și rezultatele patologice post-chimioterapie.

Post mastectomie:

Se considera puternic radioterapia la peretele toracic + regiunea infraclaviculară, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice zona a patului axilar cu risc pentru *N1clinic*, ypN0.

Pentru orice ganglioni axilari pozitivi după chimioterapie, radioterapia este

indicată la peretele toracic + regiunea infraclaviculară regiunea, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice parte a patului axilar la risc.

#### Post-lumpectomie

-Este indicată radioterapia adjuvantă a întregului sân cu sau fără suplimentare la patul tumoral.

-Se considera puternic radioterapia la întregul sân + regiunea infraclaviculară, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice parte a patului axilar cu risc pentru *N1 clinic, ypN0*.

-Pentru orice ganglioni axilari pozitivi după chimioterapie, radioterapie este indicată la întregul sân + regiunea infraclaviculară, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice zona a patului axilar la risc.

și

Terapie endocrină adjuvantă, *dacă ER-pozitivi și/sau PR-pozitivi* (categoria 1)

și

*Dacă HER2-pozitiv:*

-dacă nu există o boală reziduală: completați până la un an de terapie tintita anti HER2 cu trastuzumab (categoria 1) ± pertuzumab.

Terapia tintita HER2 poate fi administrată concomitent cu radioterapia și cu terapie endocrină, dacă este indicată.

-dacă este boală reziduală: Ado-trastuzumab emtansin (categoria 1) singur timp de 14 cicluri. Dacă ado-trastuzumab emtansine este întrerupt pentru toxicitate, se recomandă trastuzumab (categoria 1) ± pertuzumab pentru a completa un an de terapie.

-terapia tintita anti HER2 poate fi administrată concomitent cu radioterapia și cu terapie endocrină, dacă este indicată.

### **Stadiul III A, III B, III C(Excluzind Stadiul III A–T3, N1, M0-)**

Se recomandă chimioterapie preoperatorie pe baza de antraciclone, paclitaxel sau docetaxel și trastuzumab la pacientele cu Her2/neu, cu una din curele utilizate în chimioterapia preoperatorie.

#### a). Raspuns bun

Se alege una din cele 3 modalități terapeutice:

-Mastectomie cu disecție ganglionară axilară ± reconstrucție **sau**

-Lumpectomie cu limfadenectomie axilară și radioterapie postoperatorie. La pacientele cu receptori pozitivi se recomandă și hormonoterapie **sau**

-Radioterapie în doze mari ca terapie unică (categoria 3 de evidență)

#### b). Nu există răspuns

Se recomandă chimioterapie adițională și/sau radioterapie preoperatorie. Dacă răspunde la tratament se efectuează tratament chirurgical.

Daca nu raspunde se aplica tratament individualizat.

Evaluarea corectă a tumorii de sân sau a răspunsului ganglionilor regionali la terapia sistemică preoperatorie este dificilă și ar trebui să includă examenul clinic și efectuarea studiilor imagistice (mamografie și / sau RMN la sân) care au fost anormale în momentul stadializării inițiale a tumorii. Selectarea metodelor imagistice anterioare chirurgiei ar trebui să fie determinată de echipa multidisciplinară.

Pentru pacienți cu afectare a pielii și/sau a peretelui toracic (T4 noninflamator) anterior terapiei sistemice preoperatorii, poate fi efectuată conservarea sânului la pacienți selectați cu atenție pe baza unei evaluări multidisciplinare a riscului de recurență locală. În plus față de contraindicațiile standard pentru conservarea sânilor, criteriile de excludere pentru conservarea sânilor includ: boala inflamatorie (T4d) înainte de terapia sistemică preoperatorie și rezoluția incompletă a afectării pielii după terapia sistemică preoperatorie.

## **TERAPIA ADJUVANTĂ DUPĂ TERAPIA SISTEMICĂ PREOPERATOR**

### ***In boala local avansata(Stadiul III A, III B, III C)***

Se completează programul de chimioterapie planificat dacă nu a fost completat preoperator.

Se ia în considerare *capecitabina adjuvant* la pacienții cu cancer de sân triplu negativ și cancer invaziv rezidual în urma tratamentului standard neoadjuvant cu chimioterapie pe bază de taxan, alchilant și antraciclină.

și

*Radioterapie adjuvantă* la peretele sânului / torace, regiunea infraclaviculară, zona supraclaviculară, ganglionii mamari interni și orice zona a patului axilar la risc.

și

*Terapie endocrină adjuvantă*, dacă ER-pozitivă și / sau PR-pozitivă (categoria 1).

și

*Dacă HER2-pozitiv:*

Dacă nu există o boală reziduală se completează până la un an de terapie țintită HER-2 cu trastuzumab (categoria 1) ± Pertuzumab. Terapia țintită HER-2 poate fi administrată concomitent cu radioterapia și cu terapia endocrina dacă este indicat. Dacă există boală reziduală se recomandă Ado-trastuzumab emtansin (categoria 1) singur timp de 14 cicluri. Dacă ado-trastuzumab emtansin este întrerupt pentru toxicitate, se recomandă continuarea trastuzumab (categoria 1) ± pertuzumab pentru a completa un an de terapie. Terapia țintită HER-2 poate fi administrată concomitent cu radioterapia și cu terapia endocrina dacă este indicată.

## **Cancer de sân inflamator(IBC)**

Cancerul de sân inflamator (IBC) este o formă rară, agresivă a cancerului de san estimat că reprezintă 1% până la 6% din cazurile de cancer de sân în Statele Unite. IBC este un diagnostic clinic care necesită eritem și edemul cutanat (peau d'orange) la o treime sau mai mult din tegumentul sânului.

IBC este de obicei negativ pentru receptorii hormonal(RH negativi) și este mai frecvent HER2-pozitiv decât cancerul ductal de sân. Studiile asupra profilului expresiei genice în IBC au demonstrat că există toate subtipurile de IBC, dar subtipul bazal și HER2 supraexprimat sunt mai frecvente.

Conform celei de-a șaptea ediții a AJCC Cancer Staging Manual, IBC este clasificat în stadiul IIIB, stadiul IIIC sau cancerul de sân în stadiul IV, în funcție de gradul de implicare ganglionară și dacă sunt metastaze la distanță prezente.

Tumora primară a IBC este clasificată ca T4d prin definiție, chiar și atunci când nu există nicio masă specifică în sân. Pe imaginile radiografice se constată îngroșarea tegumentului și, în unele cazuri, se observă o masă tumorală subiacentă. În ciuda utilizării termenului „inflamator”, caracteristicile clinice ale IBC se datorează blocării limfaticilor dermale de emboli tumorali. Deși este necesară biopsia pentru evaluarea prezenței cancerului în țesutul mamar și limfaticele dermice, diagnosticul IBC se bazează pe datele clinice și invazia limfaticelor dermice nu este nici necesară și nici nu este suficientă prin ea însăși pentru a atribui diagnosticul de IBC. Diagnosticul diferențial include celulita sânului și mastita.

### Tratament

Tratamentul pacienților cu IBC ar trebui să implice o modalitate combinată cuprinzând terapie sistemică preoperatorie urmată de chirurgie (mastectomie) și radioterapie.

### *Terapia sistemică preoperatorie*

Beneficiul terapiei sistemice preoperatorii urmată de mastectomie comparativ numai cu terapia sistemică preoperatorie la pacienții cu IBC a fost prezentată într-o analiză retrospectivă în care rata de recurență locală mai mică și supraviețuirea specifică bolii mai lungă au fost raportate pentru modalitatea combinată.

Rezultatele unui studiu retrospectiv de anvergură al pacienților cu IBC efectuat pe o perioadă de 20 de ani la Universitatea din Texas M.D. Anderson Cancer Center a demonstrat că tratamentul inițial cu chimioterapie pe bază de doxorubicină urmată de terapie locală (de ex. radioterapie sau mastectomie, sau ambele) și chimioterapia suplimentară postoperator a dus la o rată a DFS la 15 ani de 28% .

Un studiu retrospectiv a demonstrat că adăugarea unui taxan la un regim bazat pe antraciclină a îmbunătățit PFS și OS la pacienții cu IBC cu RE negativ.

Panelul NCCN recomandă terapia sistemică preoperatorie cu un regim bazat pe antraciclină cu sau fără taxani pentru tratamentul inițial al pacienților cu IBC. Se recomandă, de asemenea, completarea chimioterapiei planificată înainte de

mastectomie. Dacă chimioterapia nu a fost completată preoperator, trebuie completată postoperator.

### *Terapie tintita*

Toate pacientele cu IBC si receptor hormonal pozitiv trebuie sa primeasca terapia endocrină secvențial după finalizarea planificată a terapiei sistemice preoperatorie. Carcinomul inflamator al sanului(IBC) si HER2 pozitiv este asociat cu un prognostic grav. Pentru femeile cu boală HER2 pozitivă, adăugarea de trastuzumab la chimioterapia sistemică este asociată cu rate de răspuns mai bune.

Se recomandă includerea trastuzumab în regimul de chimioterapie și este recomandat pentru pacienți cu boală HER2 pozitivă. Pe baza datelor disponibile, se recomandă continuarea tratamentului cu trastuzumab până la 1 an. Rezultatele studiului NEOSPHERE care au inclus pacienți cu IBC a arătat creșterea remisiunii complete patologice( pCR) cu regimurile care au conținut pertuzumab. Prin urmare, NCCN a inclus într-o notă de subsol că regimul care conține pertuzumab poate fi administrat preoperator la pacienți cu IBC cu HER2 pozitiv.

### *Interventie chirurgicala*

Pacienții cu un diagnostic clinic / patologic de IBC ar trebui să fie întotdeauna tratați cu chimioterapie înainte de operație.

Disecția SLN nu este o metoda de încredere de evaluare a ALN în rândul femeilor cu IBC.

Terapia chirurgicala conservatoare(BCS) nu este recomandată pacienților cu IBC. Mastectomia cu disecția ALN de nivel I/II este procedura chirurgicala recomandata pentru pacientii care raspund la chimioterapia neoadjuvantă. Panelul NCCN a listat reconstrucția sânului tardiva ca o opțiune care poate fi recomandată femeilor cu IBC care au suferit o mastectomie radicală modificată.

Reconstrucția sânilor la scurt timp după mastectomie poate compromite rezultatele radioterapiei post-mastectomie.

Pentru pacienții cu IBC care nu răspund la terapia sistemică preoperatorie, mastectomia nu este în general recomandată. Chimioterapia sistemică și/sau radioterapia preoperatorie ar trebui considerate pentru acești pacienți. Pacienții cu tumori care răspund la aceasta terapie secundară trebuie să fie supuși mastectomiei și ulterior tratamentul descris mai sus.

### *Radioterapia*

După mastectomie, radioterapia este recomandată după finalizarea chimioterapiei planificate.

Pentru boala HER2 pozitivă, trastuzumab se poate administra concomitent cu radioterapia.

## **Recidiva ipsilaterală după tratament conservator**

La aceste paciente se recomandă mastectomie asociată cu chimioterapie.

## **Recidiva locală după mastectomie**

Se recomandă rezecție chirurgicală dacă este posibil și radioterapie locală asociată cu chimioterapie la persoanele tinere și hormonoterapie la persoanele în vârstă.

## **CANCER DE SÂN STADIUL IV**

### **Evaluare preterapeutică**

- Istoric și examen fizic
- se discută obiectivele terapiei, adoptați luarea deciziilor partajate și documentați cursul îngrijirii
- Hemograma
- Panel metabolic cuprinzător, incluzând teste ale funcției hepatice și fosfatază alcalină
- CT diagnostic toracic cu contrast
- CT abdominal ± pelvin cu contrast sau RMN cu contrast
- RMN cerebral cu contrast, dacă există simptome suspecte de SNC
- RMN vertebral cu contrast, dacă are dureri de spate sau simptome de compresiune medulară
- scanare osoasă sau PET/CT cu fluorură de sodiu (categoria 2B)
- FDG PET / CT, (opțional)
- Radiografii ale oaselor simptomatice și oaselor lungi și purtătoare de greutate anormale la scanarea osoasă
- Trebuie să se biopsieze prima recidivă a bolii
- Determinarea statusului tumoral ER / PR și HER2 pe sediile metastatice,
- Evaluarea mutației PIK3CA cu biopsie tumorală sau biopsie lichidă dacă tumora este RH-pozitiv/HER2-negativ și dacă se ia în considerare terapia cu *alpelisib*
- Pentru pacienții cu tumori negative HER2 se ia în considerare pentru chimioterapie, și se ia în considerare testarea mutației germinale BRCA1/2.
- Pentru cancerul de sân triplu negativ (TNBC), se evaluează statusul PD-L1 pe tumoră/ celulele imunitare infiltrante pentru a identifica pacienții cel mai probabil să beneficieze de atezolizumab plus paclitaxel legat de albumină
- Consiliere genetică dacă pacientul are risc pentru cancer de sân ereditar

În functie de agresivitatea biologica a bolii se grupeaza in:

A). Paciente cu risc scazut:

- aparitia metastazelor dupa un interval liber de boala lung (> 1an),
- prezenta receptorilor hormonal,ii,
- prezenta numai a metastazelor osoase,
- fara invazie viscerală sau invazie viscerală limitată
- metastaze cutanate

*La aceste paciente se recomanda hormonoterapie:*

Postmenopauza: inhibitori de aromataza sau antiestrogeni + CDK4/6

Premenopauza: – supresie ovariana chirurgicală, radiologică sau medicamentoasă plus terapie hormonală ca la postmenopauza sau antiestrogeni + CDK4/6

Atunci când devin refractari la toate liniile de hormonoterapie sau au boala viscerală sistemică manifestă se indică chimioterapie.

B). Paciente cu risc crescut:

- absența receptorilor hormonal,ii,
- boala rapid progresivă,
- afectare viscerală extinsă,
- paciente refractare la hormonoterapie,

La aceste paciente se recomanda:

- trastuzumab dacă prezintă supraexpresia Her2/neu, plus /minus chimioterapie.
- chimioterapie dacă nu are supraexpresia Her2/neu.

Dacă după 3 cure de chimioterapie nu există răspuns sau pacienta are status de performanță ECOG 3 nu se mai recomandă chimioterapie.

## **HORMONOTERAPIA IN CANCERUL DE SAN METASTATIC**

### **I.A. Femeile in premenopauza pe terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

Ablatie /supresie ovariana plus terapie endocrina diferita ± inhibitor CDK4/6 sau mTOR

### **I.B. Femeile in premenopauza fara terapie endocrina anterioara**

Ablatie /supresie ovariana plus terapie endocrina ± inhibitor CDK4/6 **sau** Modulatori selectivi ai RE (tamoxifen 20 mg/zi sau toremifene 60 mg/zi)

Continua terapia endocrina pana la progresie sau toxicitate inacceptabila

### **IIA. La femeile in postmenopauza pe terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

1 Terapie endocrina diferita ± inhibitor CDK4/6 sau mTOR

### **IIB. La femeile in postmenopauza fara terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

1- Inhibitori de aromataza + inhibitor CDK4/6(categoria 1)-palbociclib, ribociclib, abemaciclib

2- Fulvestrant + inhibitor CDK4/6(categoria 1)- palbociclib, ribociclib, abemaciclib

3. Fulvestrant +alpelisib pentru tumori cu mutatie PIK3CA(categoria 1)- nu este aprobata in Romania

4. *Regulatori in aval ai RE(categoria 1)*

– Fulvestrant 500mg la 14 zile ca doza de incarcare X 3 doze si apoi o doza de intretinere de 500 mg/luna(250mg pe fiecare fesa I.M.)

Continua terapia endocrina pana la progresie sau toxicitate inacceptabila

5. *Inhibitori de aromataza nonsteroidali*

– Anastrozol (Arimidex) – 1 mg/zi p.o.

– Letrozol (Femara) – 2,5 mg/zi p.o.

– inhibitor de aromataza steroidala (exemestane )

– Exemestan(Aromasin)- 25 mg/zi p.o.

6. *Modulatori selectivi ai RE (Tamoxifen sau Toremifene) ;*

– Tamoxifen 20 mg/zi,;

– Toremifene 60mg/zi

7. *Exemestane +Everolimus*

8. Fulvestrant +Everolimus

9. *Tamoxifen +Everolimus*

Alte terapii endocrine utili in anumite circumstante

-Progestine: Megace – 160mg/zi p.o

-Androgeni : Fluoxymesteron(Halotestin) – 10 mg/zi x 2-3/zi

-Dietilstilbestrol 5 mg × 2-3/zi

## MODALITATI TERAPEUTICE

### Tratamentul chirurgical

1. *Tratamentul chirurgical conservator* (sector, mastectomie partiala)

Schimbarea majoră în tratamentul chirurgical al cancerului de sân a fost o schimbare către tehnicile de conservare a sânului, care a început acum 30 de ani. În prezent, în vestul Europei, 60% –80% dintre cancerule nou diagnosticate sunt adecvate pentru tratamentul conservator(excizie locală largă și RT), la diagnostic sau după terapie sistemică preoperatorie(PST).

Este indicat la pacientele cu tumori  $\leq 2$  cm și biologie nonagresivă( nu sunt CBTN, HER2+) și constă în excizia completă a tumorii cu margini chirurgicale negative asociate cu disecția ganglionară a nivelului I și II.

*Contraindicațiile terapiei chirurgicale conservatoare* sunt: boala multicentrică, microcalcificări maligne difuze, sarcină, margini chirurgicale pozitive persistente, iradierea anterioară a sânelui sau a toracelui.

Pacientele cu tumori  $\geq 2$  cm, biologie agresivă (cancer triplu negativ, Her2 +, luminal B like), ganglioni axilari pozitivi necesită terapie sistemică preoperatorie (neoadjuvantă).

*2. Mastectomie radicală modificată asociată cu disecția ganglionară axilară nivelurile I și II și reconstrucție imediată* se recomandă:

- dimensiunea mare a tumorii (în raport cu mărimea sânelui);
- multicentricitate tumorală;
- incapacitatea de a obține margini chirurgicale negative după multiple rezecții;
- radioterapie anterioară la peretele toracic/sân sau alte contraindicații la RT;
- inadecvare pentru conservarea oncoplastică a sânelui;
- alegerea pacientului

## **Reconstrucția sânelui**

Recomandări:

-Reconstituirea sânelor ar trebui să fie disponibilă și propusă tuturor femeilor care necesită mastectomie.

– Reconstituirea imediată a sânelor trebuie oferită majorității pacienților, cu excepția celor care prezintă cancer inflamator.

– Tehnica optimă de reconstrucție pentru fiecare pacient ar trebui să fie discutată individual, luând în considerare tratamentul anatomic, factorii și preferințele pacientului.

*Reconstrucția sânelui* Pentru femeile cu reconstrucția sânelui, fie imediat fie întârziat, o gamă largă de opțiuni chirurgicale sunt disponibile. Cea mai bună tehnică pentru fiecare pacientă trebuie să fie discutată în mod individual, ținând seama de anatomia locală, tratamentul și preferințele pacientei. Implanturile cu gel de silicon sunt componente sigure și acceptabile. Nu există nici o dovadă că reconstrucția sânelui face detectarea recurenței locale mai dificilă și nici o bază pentru punctul de vedere depășit, că pacientele trebuie să aștepte 1-2 ani după mastectomie, înainte de a le fi oferită reconstrucția sânelui.

## **Stadializarea ganglionilor axilari**

Biopsia ganglionului sentinela (SLNB) trebuie efectuată și este metoda preferată pentru stadializarea ganglionilor limfatici axilari dacă pacientul este candidat adecvat pentru SLNB.

În cazul în care ganglionii axilari sunt clinic pozitivi se recomandă FNA sau core biopsy. Dacă rezultatul citologic/patologic este pozitiv se recomandă disecție ganglionară axilară nivel I/II.

Daca rezultatul citologic/patologic este negativ se recomanda biopsia ganglionului santinela(SLNB). Daca rezultatul biopsiei ganglionului santinela este negativ atunci nu se mai recomanda disectia ganglionara axilara.

Daca rezultatul biopsiei ganglionului santinela este pozitiv sau nu s-a putut identifica ganglionul santinela se recomanda disectie ganglionara nivel I/II.

În absența unor date finale care să demonstreze supraviețuire superioară, efectuarea stadializarii axilare poate fi considerată facultativa la pacienții care au tumori deosebit de favorabile, pacienții pentru care selectarea terapiei sistemice și / sau radioterapiei adjuvante este certa, persoanele în vârstă sau cu comorbiditati grave.

Nivelul III de disecție la orificiul de intrare toracic trebuie efectuată numai în cazurile cu boală macroscopică la nivelul II și / sau III.

În absența bolii macroscopice în ganglionii nivelului II, disectia ganglionilor limfatici ar trebui să includă țesut inferior venei axilare de la marginea laterala la cea mediana a mușchiului micul pectoral (Nivel I / II).

*Disectia ganglionilor regionali.* Rata ganglionilor axilari pozitivi pentru tumorile de 0,1-0,5 cm este de 4-12%, iar pentru tumorile 0,5-1 cm este de 14-23%.

Operatia recomandata este disectia anatomica a nivelului I si II a ganglionilor axilari. Daca se identifica macroscopic ganglioni axilari pozitivi intraoperator se continua cu disectia nivelului 3 ganglionar. Dupa disectia axilara a nivelului I si II, rata recidivelor locale este de 3%, iar dupa disectia ganglionara completa rata recidivelor locale este intre 0,25-1,5%.

Stausul ganglionilor limfatici regionali rămâne unul dintre cei mai puternici predictorii ai prognosticului pe termen lung in cancerul de sân primar.

Disectia ganglionilor limfatici axilari(ALND) este asociată cu limfedem afectând membrul superior in până la 25% dintre femei în urma operației (până la 15% după RT axilară fără clearance chirurgical și sub 10% în urma SLNB). Incidența limfedemului crește semnificativ (până la 40%) atunci când exista clearance-ul axilar combinat cu RT la axilă. SLNB oferă o morbiditate mai mică în termenii de rigiditate a umărului și edematizarea brațului și permite o reducere a duratei spitalizării.

Nu există un consens cert pentru evaluarea patologică a ganglionilor santinela(SLNB). Semnificația micrometastazelor oculte în termeni de management chirurgical și rezultatul pacientului pare a fi neglijabil. Astfel, ESMO nu recomandă IHC de rutină sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru evaluarea ganglionilor limfatici santinela (SLN) la pacienții neexpusi la terapia sistemică preoperatorie, în acord cu alte ghiduri.

Diseminarea micrometastatică și celulele tumorale izolate sunt prognostic echivalente cu boala N0, cu opțiuni de tratament local și sistemic selectate pe baza altor parametri ce tin de tumora și bolnav.

Pe baza rezultatelor trialului IBCSG 23–01, un tratament axilar suplimentar nu este necesar atunci când un ganglion santinela(SLN) are micrometastază (0,2-2 mm). Pentru cazuri cu diseminare macrometastatica în ganglionul santinela(SLN), studiul randomizat controlat ACOSOGZ0011 (10 ani de monitorizare mediană) a raportat rate non-inferioare de OS, DFS și supraviețuire fără recurență locoregionala când ALND a fost evitată, pentru pacienții cu cancer de sân clinic invaziv T1-T2 cN0 și 1-2 ganglioni limfatici santinela(SLN) care conțin metastaze (tratate cu BCS, RT adjuvanta tangențial incluzând o parte a axilei și terapie sistemică adjuvanta). Prin urmare, toți pacienții cu diseminare micrometastatică și pacienți cu implicare limitată a ganglionilor santinela(SLN), care sunt supusi RT tangențiala a sânelui și tratament sistemic adjuvant și îndeplinesc criteriile studiilor randomizate, nu mai are nevoie de o intervenție chirurgicală axilară suplimentară.

Pentru pacienții care nu îndeplinesc aceste criterii, trebuie luat în considerare o ALND de nivel I/II.

O altă opțiune la pacienții cu metastaze cN0 și metastaze în ganglionii limfatici santinela(indiferent de factorii de risc) este radioterapia axilară, așa cum este demonstrat de studiul AMAROS.

Recomandări:

- biopsia ganglionului santinela( SLNB), mai degrabă decât clearance-ul ganglionar complet, este standardul de îngrijire pentru stadializarea axilară în cancerul de sân incipient, cu ganglioni clinic-negativ.

- chirurgia axilară ulterioară după SLNB pozitivă nu este necesar în caz de incarcatura tumorală axilară mică a bolii (micrometastaze sau 1-2 SLN-uri care conțin metastaze, tratate cu RT postoperator).

- Radioterapia axilară este o alternativă valabilă la pacienții cu SLNB pozitiv, indiferent de tipul de chirurgie a sânelui.

*Recidiva locala* după tratamentul conservator asociat cu radioterapie a fost de 7% până la 19% după o urmărire de 7ani la 18 ani. După mastectomie, recidiva locala a fost de 4-14%.

Incidenta recidivei la pacienții tratați cu terapie conservatoare a crescut de la 7% la 5 ani la 14% la 10 ani și la 20% la 20 ani de la terminarea tratamentului. Astfel, pacienții tratați prin terapie conservatoare a sânelui necesită urmărire pe termen lung.

*Factorii de risc pentru recidiva locala sunt:* component intraductal extensiv, margini de rezecție pozitive, neutilizarea chimioterapiei și hormonoterapiei adjuvante.

La pacientele tratate cu terapie conservatoare (tratament chirurgical plus radioterapie) la care s-a asociat chimioterapie sau hormonoterapie, rata recidivei

locale a fost de 2,6 % – 4,5 % în timp ce la pacientele tratate conservator fără asocierea chimiohormonoterapiei rata recidivei locale a fost de 13%-14%.

**Tratamentul chirurgical paliativ** se indica la pacientele cu sindrom de compresiune medulară nerresponsiv la radioterapie, metastaza cerebrală izolată, metastaza pulmonară izolată și rezecție a peretelui toracic în recidivele peretelui toracic.

### **Cancerul de sân ocult**

Cancerul de sân ocult este o tumoră care prezintă metastaze ganglionare fără identificarea unei leziuni primare în sân. Constituie <0,5% din toate cazurile de cancer de sân nou diagnosticate. Diagnosticul de rutină, în afară de imagistica standard a sânelui și axilei, necesită RMN al sânelui și PET-CT (pentru a exclude un alt sediu primar al tumorii). Tratamentul include disecția ganglionilor limfatici axilari (ALND), deși RT axilară în cazul unui încărcătură tumorală axilare scăzută ar putea fi o opțiune. Opțiunile de tratament local includ WBRT și/sau mastectomie, dar nu există niciun beneficiu în realizarea efectuării ambelor. Managementul locoregional preferat al cancerului de sân ocult este disecția ganglionară axilară (ALND) și radioterapia întregului sân (WBRT).

### **Mastectomie de reducere a riscului**

Riscul pe viață al cancerului de sân la un purtător cu mutație BRCA1 variază între 65% și 90%, cu un risc actuarial la 10 ani de cancer mamar contralateral variabil de la 25% la 31%. Cu mastectomia bilaterală, riscul pentru cancerul mamar ulterior este redus cu 90% -95%, în timp ce supraviețuirea îmbunătățită nu a fost încă demonstrată la purtătorii sănătoși de mutație BRCA1 și BRCA2, deși a fost observată o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii la purtătorii de mutație BRCA1/2 cu antecedente de cancer de sân unilateral.

### **Recomandări:**

– Chirurgie de reducere a riscurilor (cu mastectomie bilaterală profilactică și reconstrucție) poate fi oferită femeilor cu risc ridicat, cum ar fi purtătorii de mutație BRCA1 sau BRCA2 sau cei care au avut anterior radioterapie toracică la vârste fragede.

Evaluarea genetică și consilierea psihologică atentă sunt obligatorii înainte de a face o astfel de intervenție chirurgicală și opțiunea de supraveghere intensivă trebuie de asemenea discutată.

– Pacienți fără risc înalt care optează pentru mastectomie bilaterală (care încorporează o intervenție chirurgicală de reducere a riscului contralateral) și nu cu BCS trebuie consiliați că rezultatele supraviețuirii la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient tratat cu BCS ar putea fi chiar mai bun (și cu siguranță nu mai rău) decât cei tratați cu mastectomie.

### **Chirurgie după terapia sistemică preoperatorie (TSP):**

Terapia sistemică preoperatorie (TSP) trebuie urmată de intervenție chirurgicală. Reducerea dimensiunii unei tumori primare unifocale mari cu TSP permite efectuarea terapiei chirurgicale conservatoare (BCS) într-o proporție substanțială de pacienți, chiar și în tumorile care au fost nerezecabile la diagnostic.

În caz de boală multifocală sau unde reducerea dimensiunii tumorii primare este mai limitată, pacienții pot fi în continuare eligibili pentru BCS sau chirurgie conservatoare oncoplastică și dacă nu este posibil, va fi necesară mastectomie.

RMN-ul sânelor este cea mai precisă modalitate de evaluare a extensiei bolii reziduale după terapia sistemică preoperatorie (TSP). RMN-ul sânelor ar trebui de asemenea, să fie efectuat înainte de începerea TSP pentru o evaluare comparativă adecvată. Când se anticipează terapia conservatoare a sânelor (BCS), este necesar să se marcheze sediul primar (folosind un clip de marcat sau localizare cu carbon, sub ghidaj ecografic) pentru a facilita o intervenție chirurgicală precisă.

În axila negativă clinic, deși biopsia ganglionului sentinela (SLNB) poate fi efectuată înainte sau post-TSP, este preferat SLNB post-terapie sistemică conservatoare (TSP).

La pacienții cu implicare axilară inițială limitată cN1, care se converteste în negativ, SLNB poate fi efectuat în cazuri selectate și, dacă este negativă, poate fi evitată o intervenție chirurgicală axilară suplimentară.

Identificarea depozitelor tumorale în SLNB post-TSP determină obligatoriu disecția ganglionară axilară (ALND).

Datele disponibile nu susțin utilizarea de rutină a SLNB la pacienții cu implicare ganglionară voluminoasă inițială (cN2-3).

### **Radioterapie**

Radioterapia se poate administra în asociere cu Trastuzumab, terapie hormonală și chimioterapie tip CMF. Nu se recomandă asocierea radioterapiei cu chimioterapia pe baza de antracicline.

#### *Radioterapia întregului sân (WBRT)*

– Definiția țintei este țesutul mamar în totalitate.

– Dozarea RT:

Întregul sân ar trebui să primească o doză de 45-50,4 Gy în 25-28 fracții sau 40-42,5 Gy în 15-16 fracții (este preferată hipofracția).

La pacienții cu risc mai ridicat pentru recurența se recomandă o suplimentare a dozei la patul tumoral.

Dozele tipice de suplimentare sunt de 10-16 Gy în 4-8 fracții.

-Toate programele de administrare a radioterapiei sunt administrate 5 zile pe săptămână.

#### *Radioterapia peretelui toracic (inclusiv reconstrucția sânelor)*

– Ținta include peretele toracic ipsilateral, cicatricea de mastectomie și sediile de drenaj când este indicat.

Dozarea RT:

Doza este de 45–50,4 Gy în 25–28 fracții la peretele toracic ± suplimentarea dozei la cicatrice, la 1,8–2 Gy pe fracție, până la o doză totală de aproximativ 60 Gy.

-Toate programele de administrare a radioterapiei sunt administrate 5 zile pe săptămână.

#### *Radioterapia ganglionilor regionali*

-Delimitarea țintei este cel mai bine obținută prin utilizarea planificării tratamentului pe baza CT.

Pentru ganglionii paraclaviculari și axilari, profunzimea prescripției variază în funcție de anatomia pacientului.

Pentru identificarea ganglionilor mamari interni, artera și vena mamară internă pot fi folosite ca surrogat pentru localizarea ganglionilor. Bazat pe studii randomizate de radioterapie post-mastectomie și studii recente, radioterapia ganglionilor limfatici mamari interni trebuie să fie luată în considerare puternic la iradierea ganglionara regionala. Planificarea tratamentului pe baza CT trebuie să fie utilizată la tratarea volumului limfatic ganglionar mamar intern pentru evaluarea dozei la țesuturile normale, în special inima și plămânul și constrângerile de doză respectate.

Doza este de 45–50,4 Gy în 25–28 fracții la câmpurile ganglionare regionale.

Toate programele de administrare a radioterapiei sunt administrate 5 zile pe săptămână.

#### *Iradierea parțială accelerată a sânului (APBI)*

– Studiile preliminare ale APBI sugerează că ratele de control local la pacienții selectați cu cancer mamar în stadiu incipient pot fi comparabile cu cei tratați cu RT standard a întregului sânului. Cu toate acestea, în comparație cu radioterapia standard a întregului sân, câteva studii recente atestă un rezultat cosmetic inferior cu APBI. Urmărirea este limitată și studiile sunt în desfășurare.

Pacienții sunt încurajați să participe la studiile clinice.

Panelul NCCN acceptă versiunea actualizată 2016 a ghidului ASTRO APBI care definește acum pacienții „potrivii” pentru APBI ca fiind următorii:

1)  $\geq 50$  ani cu carcinom ductal invaziv cu  $o \leq 2$  cm (T1)

boală) cu margini libere negative  $\geq 2$  mm, fără ILV, ER pozitiv și BRCA negativ; sau

2) gradul nuclear scăzut/intermediar, DCIS detectat prin screening, tumora  $\leq 2.5$  cm cu margini negative  $\geq 3$  mm.

Dozarea RT:

O doză de 34 Gy în 10 fracții livrate de două ori pe zi cu brahiterapie sau 38,5 Gy în 10 fracții administrate de două ori pe zi cu terapia cu fotoni cu fascicul extern este prescrisă de obicei la patul tumoral.

### *Terapie sistemică preoperatorie*

– La pacienții tratați cu terapie sistemică preoperatorie, indicațiile pentru radioterapie și câmpurile de tratament trebuie să se bazeze pe stadiul maxim de la stadiul clinic preterapeutic, stadiul patologic și caracteristicile tumorii.

*Radioterapia adjuvantă după tratamentul conservator chirurgical al sanului* se recomandă la toate pacientele. Doza totală este de 4500-5000 cGy, în fracțiuni zilnice de 180-200cGy cu o suplimentare de 1000-2000 cGy la sediul exciziei primare.

*Radioterapia adjuvantă după mastectomia radicală modificată* se recomandă numai când: tumora > 5 cm, invazia limfatică intratumorală extensivă,  $\geq 4$  ganglion axilar invadati, margini pozitive sau margini < 1 mm cu alți factori de risc, vârsta < 35 ani, invazie angilo limfatică extinsă.

*Radioterapia preoperatorie în asociere cu chimioterapie* se recomandă în cancerul inflamator al sanului.

*Radioterapia postoperatorie* se recomandă în stadiul III A și III B după chimioterapie și tratament chirurgical.

*Radioterapia paliativă* se recomandă în metastazele osoase, metastazele cerebrale, compresiunea maduvei spinării, metastazele coroidiene. Dozele folosite sunt de 30 Gy în 10 fracțiuni.

### *RT și reconstrucția sânilor*

Mulți pacienți care au o indicație clinică pentru mastectomie sunt eligibili pentru radioterapie postmastectomie(RTPM). În caz de reconstrucție a sânilor, imediat sau întârziat, o strânsă colaborare între chirurgii reconstructivi și radioterapeuți este o cerință absolută pentru a defini cel mai potrivit moment, tipul de reconstrucție și volumele țintă ale RT. Bazat pe mai mulți factori ce tin de pacienți și de tratament, individualizarea abordării combinației de RT și reconstrucție este necesară pentru a obține rezultate satisfăcătoare, indiferent de secvența și metoda reconstructivă folosită. Rezultate mai bune la pacienții cu indicație pentru RTPM, atât din punct de vedere al cosmeticii cât și a riscurilor de complicație, se obțin de obicei cu reconstrucția cu țesuturi autologe.

recomandări:

– RT postoperator, dacă este indicată, poate fi administrată imediat după reconstrucția sânilor.

### **Tratament sistemic adjuvant**

Tratamentul trebuie să înceapă la 2-6 săptămâni după tratamentul chirurgical: datele actuale indică o scădere importantă în eficacitatea terapiei sistemice când se administrează la mai mult de 12 săptămâni după tratamentul chirurgical.

Pentru pacientele < 70 de ani ghidul NCCN recomandă terapie adjuvantă indiferent de vârsta pacientei. În prezent sunt date insuficiente pentru o recomandare fermă a chimioterapiei la pacientele cu vârsta > 70 ani.

Tumorile mici (cu diametrul  $\leq 0,5$  cm) care nu implica ganglionii limfatici au un prognostic favorabil incat terapia adjuvanta sistemica are un beneficiu minim si nu se recomanda ca tratament al cancerului invaziv.

Toate tumorile luminale trebuie tratate cu terapie endocrina. Majoritatea tumorilor luminale A cu exceptia celor cu risc crescut de recidiva (invazie ganglionara extensiva), nu necesita chimioterapie, in timp ce pentru cancerule luminal B Her 2 negative indicatiile privind chimioterapia sunt incerte.

*Caracteristicile histologice asociate cu un raspuns endocrin mai scazut sunt: expresie scazuta a receptorilor steroizi, lipsa expresiei RPg, grad tumoral inalt (G3), expresie crescuta a markerilor de proliferare (ki 67).*

In cazurile nesigure privind indicatiile pentru chimioterapie adjuvanta, poate fi utilizata evaluarea expresiei genice prin Oncotype Dx sau MamaPrint pentru a aprecia riscul de recidiva si a prezice beneficiul de la chimioterapie.

Tumorile Luminal B Her 2 pozitive sunt tratate cu chimioterapie, terapie endocrina si trastuzumab.

Tumorile triplu negative beneficiaza de chimioterapie, cu posibila exceptie a cazurilor histologice speciale de pilda carcinoamele medulare sau adenoid chistice.

Pacientele cu tumori lobulare sau ductale cu diametrul de 0,6-1 cm si fara invazie ganglionara pot fi impartite in paciente cu risc scazut de recidiva si cele cu risc crescut de recidiva, cu caracteristici prognostice nefavorabile. Caracteristicile prognostice nefavorabile includ *invazia angiolimfatica intramamara, grad nuclear inalt, grad histologic inalt, Her 2 pozitiv, receptor hormonal negativ. Pentru pacientele cu RE- pozitivi, HER2-negativ, cu tumori <1cm, ganglioni axilari negativi se considera ca paciente "low risk" si nu este necesar utilizarea diagnosticului molecular, pentru ca oricum este inprobabil sa primeasca chimioterapie.*

*Similar pacientele cu risc crescut, de pilda cele cu tumori >5cm, cancer inflamator al sanului, cele cu 4 sau mai multi ganglioni invadati, sau cu receptori estrogenici foarte scazuti (RE)- mai mic de 5%, Her 2 neu pozitiv, pot sa nu beneficieze de diagnostic molecular pentru ca oricum vor beneficia de chimioterapie.*

Nu sunt recomandate testele genomice pentru pacienti cu:

- tumori clinicopatologice cu risc scazut (pT1a, pT1b, G1, ER mare, pN0); si/sau
- pacienti cu comorbiditati care nu sunt candidati pentru ChT adjuvanta; si / sau
- tipuri speciale de cancer de san asemănător luminal A-like, cum ar fi carcinom papilar încapsulat și carcinom papilar solid de grad scazut și carcinom tubular invaziv care pot fi tratate doar cu tratament locoregional, cu prognostic excelent; sau

-1-3 ganglioni implicați care coexistă cu mulți alți factori cu risc ridicat (varsta < 35 ani, invazie extensivă angiolimfatică, G2-G3, Ki 67 > 20%, RH negativi) sau cu 4 ganglioni pozitivi pentru care CHT adjuvantă este indicată

### **Chimioterapie**

Chimioterapia este recomandată la vastă majoritate a cancerelor de sân triplu negative, Her 2 pozitive, RH negative.

Beneficiu de la chimioterapie este mai pronunțat în tumorile cu RE negativi. În tumorile cu RE pozitivi chimioterapia își exercită parțial efectul prin inducția insuficienței ovariene.

Pacientele cu tumori lobulare sau ductale cu diametrul de 0,6-1 cm și fără invazie ganglionară pot fi împărțite în paciente cu risc scăzut de recidivă și cele cu risc crescut de recidivă, cu caracteristici prognostice nefavorabile. Caracteristicile prognostice nefavorabile includ *invazia angiolimfatică intramamară, grad nuclear înalt, grad histologic înalt, Her 2 pozitiv, receptor hormonal negativ*.

### **PRINCIPII DE TERAPIE SISTEMICĂ PREOPERATORIE/NEOAJUVANTĂ**

-Terapia sistemică preoperatorie (TSP) trebuie utilizată pentru a reduce extensia intervenției chirurgicale în cancerele operabile avansate și mari, în special când mastectomia este necesară datorită dimensiunii tumorii.

Ar trebui de asemenea, luată în considerare la toți pacienții cu tumori > 2 cm pentru care CHT este considerată necesară, în special subtipurile triplu negative și HER2 pozitive.

– Medicamente și regimuri de medicamente utilizate în situație preoperatorie ar trebui să fie identice cu cele din situație postoperatorie.

Un regim secvențial de antracicline și taxani este recomandat pentru marea majoritate a pacienților.

– Se poate lua în considerare adăugarea unui compus de platină în tumori triplu-negative și/sau la pacienții cu mutații BRCA1/2.

– Dacă se utilizează terapie sistemică preoperatorie (TSP), toată CHT trebuie administrată preoperator.

– La pacienții cu risc ridicat, triplu-negativ, care nu obțin pCR după CHT neoadjuvantă standard, poate fi considerată adăugarea a 6-8 cicluri de capecitabină postoperator.

– La pacientele în postmenopauză cu cancer ER-pozitiv/HER2-negativ care necesită terapie sistemică preoperatorie (TSP) și fără o indicație clară pentru CHT, terapia endocrină preoperatorie (TE) (4-8 luni sau până la răspuns maxim) trebuie luată în considerare și continuată postoperator.

– Terapia sistemică preoperatorie poate face operabile tumori inoperabile chirurgical și oferă beneficii potențiale pentru pacienții cu cancer de sân operabil. Terapia sistemică preoperatorie poate îmbunătăți ratele de eligibilitate a terapiei de

conservare a sânului, poate minimiza amploarea chirurgiei axilare și oferă oportunitatea de a observa răspunsul clinic și patologic la terapia sistemică la un pacient individual.

– Răspunsul patologic complet (pCR) la terapia sistemică preoperatorie este asociat cu o DFS și supraviețuirea generală(OS) extrem de favorabilă, în special în situațiile în care tot tratamentul se administrează preoperator. Corelația dintre răspunsul patologic și rezultatul pe termen lung este cel mai puternic pentru cancerul de sân triplu negativ (TNBC), ceva mai puțin pentru boala HER2 pozitivă, și cel mai puțin pentru boală ER-pozitivă.

– Mai multe regimuri de chimioterapie au activitate în situație preoperatorie. În general, acele regimuri de chimioterapie recomandate în situație adjuvantă pot fi luate în considerare în situație preoperatorie.

Pacienții cu tumori pozitive HER2 trebuie tratați cu terapie sistemică preoperatorie care încorporează trastuzumab pentru cel puțin 9 săptămâni de terapie preoperatorie.

Dacă se administrează Trastuzumab acesta trebuie administrat concomitent cu taxolul ca parte a regimului de chimioterapie. Aditia Carboplatinului la chimioterapia neoadjuvantă permite o creștere în rata de răspunsuri patologice complete(pCR) la pacientele cu tumori triplu negative, purtătoare de mutații BRCA1/2 la pacientele cu istoric familial de cancer de sân/ovarian.

Un regim ce conține pertuzumab și trastuzumab poate fi administrat preoperator la pacientele cu cancer de sân în stadiu incipient cu tumori  $\geq T2$  sau cu ganglioni  $\geq N1$ , HER2-pozitiv.

– La pacienții cu risc ridicat, triplu-negativ, care nu obțin pCR după CHT neoadjuvantă standard, poate fi considerată adăugarea a 6-8 cicluri de capecitabină postoperator.

– *Terapia endocrină preoperatorie* poate fi luată în considerare numai la pacienți cu boală ER-pozitivă, la pacienți cu comorbidități sau boala luminală cu risc redus. Tumorile cu RE pozitivi, HER2 negative, în special subtipul lobular sunt mai puțin responsive la chimioterapie comparativ cu cele cu RE negativi și Her 2 pozitive. Pentru acest motiv la pacientele în postmenopauză cu RE pozitivi și Her2 negative, subtip lobular se poate administra preoperator terapie hormonală cu inhibitori de aromataza timp de 4-8 luni sau până la cel mai bun răspuns.

-Nu toți pacienții sunt candidați adecvați pentru terapie sistemică preoperatorie. O stadializare inițială precisă înainte de inițierea terapiei sistemice preoperatorie este critică.

– Răspunsul tumoral trebuie evaluat de rutină prin examen clinic în timpul administrării terapiei preoperatorii. Este de preferat ca regimul standard complet să fie administrat înainte de operație. Dacă nu a fost finalizat tot regimul de tratament

complet înainte de operație, chimioterapie suplimentară pentru completarea regimului poate fi administrată după operație.

La pacienții cu cancer de sân operabil care prezintă evoluția bolii în timpul terapiei sistемice preoperatorii se poate administra alta terapie sistемică alternativă sau supus terapiei chirurgicale.

Principiile terapiei locoregionale trebuie aplicate în același mod ca și la pacienți tratați cu terapie sistемică adjuvantă.

### **Beneficiile cunoscute ale terapiei sistемice 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 sistемic 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.

### **Măsuri de precauție**

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

### **Chimioterapie neoadjuvantă preoperatorie se recomandă la:**

#### *Pacienți cu cancer de sân inoperabil:*

- Cancer de sân inflamator
- boala ganglionară pozitivă
- adenopatie axilară N2 (adenopatie voluminoasă sau bloc ganglionar)
- boala ganglionară N3
- tumori T4

#### *Pacienții cu cancer de sân operabil:*

- Boala de sân Her2+ și TNBC dacă  $\geq cT2$  sau  $cN1$
- Tumora primară mare față de dimensiunea sânilor la o pacientă care dorește conservarea sânului.

– boală cu ganglioni pozitivi și care probabil vor deveni negativi prin terapie sistemică preoperatorie

*Nu sunt candidați pentru terapie sistemică preoperatorie*

– Pacienți cu boală în situ extinsă, când extensia carcinomului invaziv nu este bine definită

– Paciente cu o tumoră slab delimitată

– Paciente ale căror tumori nu sunt palpabile sau evaluabile clinic

### **Chimioterapia adjuvantă**

#### **Indicațiile chimioterapiei adjuvante**

- -Grading histologic 3,
- -Ki-67 mare > 20 %
- -statusul receptorilor hormonalți low ( RE < 5%, RP < 20%),
- -HER2 pozitiv,
- -status triplu negativ,
- -invazia ganglionară ( ≥ 4 ganglioni după unii autori)
- 1-3 ganglioni invadati + unul din următoarele caracteristici: grading 3, dimensiunea tumorii ≥ 5 cm sau un scor Ki-67 de ≥20%
- -tumoră > 5 cm (histologie favorabilă: carcinom tubular, mucinos)
- -varsta < 35 de ani (nu toți sunt de acord cu acest criteriu)
- -high 21-gene RS(> 31)
- -high-risk 70-gene signature

Chimioterapia adjuvantă reduce șansele de recidivă cu 25% și șansele anuale de deces cu 15%.

Beneficiul a fost similar la pacientele cu ganglioni axilari pozitivi și ganglioni axilari negativi. Există un beneficiu semnificativ statistic pe toate grupele de vârstă, 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 recomandă chimioterapie pe baza de antraciline.

La pacientele cu contraindicații pentru antraciline sau cu < 3 ganglioni axilari invadati și fără supraexpresia genei HER 2/neu se recomandă schema CMF.

Polichimioterapia a fost superioară monochimioterapiei.

6 curenți CMF au efect similar cu 4 curenți de chimioterapie pe baza de antraciline.

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

La pacientele cu RH negativi se ameliorează prognosticul prin adăugarea a 4 curenți de paclitaxel la 4 cicluri tip AC.

La pacientele cu ganglioni axilari pozitivi chimioterapia adjuvantă ameliorează supraviețuirea fără semne de boală cu 24% și supraviețuirea generală cu 15%.

Chimioterapia administrată femeilor  $\geq 50$  ani este similară cu cea folosită pentru femeile  $< 50$  ani dar beneficiul privind riscul recidivelor și a decesului prin cancer de sân este mai mare pentru femeile mai tinere de 50 ani.

Există date insuficiente care să recomande tratamentul citostatic la pacientele peste 70 ani. În absența unor comorbidități, de pildă afecțiuni cardiace, renale, hepatice, chimioterapia poate fi administrată și la femeile peste 70 ani.

Chimioterapia tip CMF poate fi administrată concomitent cu radioterapia sau, inițial se administrează chimioterapia tip CMF. Toate celelalte regimuri de chimioterapie trebuie administrate anterior radioterapiei.

Chimioterapia și tamoxifenul administrate adjuvant se administrează secvențial, inițial chimioterapie urmată 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 preferă chimioterapie pe baza de antracicline. Adăugarea taxanilor la chimioterapia pe baza de antracicline furnizează un prognostic ameliorat.

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

Trastuzumab poate fi administrat concomitent cu Paclitaxelul în cadrul regimului AC-T sau după terminarea chimioterapiei. Nu trebuie administrat concomitent cu antraciclinele datorită toxicității cardiace. Se administrează timp de 1 an, cu monitorizare cardiacă, în scheme cu administrare săptămânală sau la 3 săptămâni. Selecția, 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 necesară 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 utilizarea 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 încărcătura 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 endocrină (TE) .

– Majoritatea tumorilor luminal A-like nu necesită chimioterapie (CHT), cu

excepția celor cu încărcatura 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), poate fi utilizată evaluarea expresiei genice, cum ar fi Oncotype DX, MammaPrint, 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 Terapie Endocrina.

-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 incipiente (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.

-chimioterapia (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-antraciclina, TE și radioterapia (RT).

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

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

### **SCHEME DE CHIMIOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL ADJUVANT/NEOADJUVANT**

*La pacienți cu supraexpresia genei HER 2/neu se recomandă regim pe baza de antraciclina.*

Cresterea dozelor peste 60mg/m<sup>2</sup> de Adriplastina și 600 mg/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamidă nu este recomandată cu excepția trialurilor clinice.

***Chimioterapia 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%.***

#### **BOALA HER2-NEGATIV**

*Regimuri preferate:*

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) urmat de paclitaxel la 2 saptamani
- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) urmat de paclitaxel saptamanal
- TC (docetaxel si cyclophosphamide)
- Olaparib daca exista mutatii germline BRCA1/2
- Cancereul de san triplu negativ high risk: preoperator Pembrolizumab+Carboplatin+Paclitaxel, urmat de Pembrolizumab+Ciclofosfamida+Doxorubicina) si apoi pembrolizumab adjuvant 8 cicluri
- daca este cancer de san triplu negativ si are boala reziduala dupa terapia preoperatorie cu taxani, agent alkilant si antracicline *se recomanda chimioterapie pe baza de Capecitabina 6-8 cicluri.*

Criteriile de risc ridicat includ stadiul II-III TNBC.

*Utile in anumite circumstante:*

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) la 3 saptamani (categoria 2B)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- AC urmat de paclitaxel saptamanal
- Capecitabina ca terapie de mentinere la pacientele triplu negative cu boala reziduala dupa terapia adjuvanta.

*Alte regimuri recomandate:*

- AC urmat de docetaxel la 3 saptamani
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)

## **BOALA HER 2 POZITIVE**

### **Regimuri cu Trastuzumab la pacientele cu HER2 pozitiv**

Trastuzumab trebuie sa fie adaugat la regimul cu paclitaxel saptaminal la pacientele cu cancer de san HER 2 pozitiv

La pacientele cu HER2 neu pozitiv se adauga Trastuzumab. Trastuzumab combinat cu chimioterapia la pacientele cu supraexpresia/amplificarea HER 2 reduce la jumatate riscul de recidiva comparativ numai cu chimioterapia, ceea ce se translateaza intr-o ameliorare absoluta de 10% a DFS pe termen lung si o crestere a OS cu 9%.

Trastuzumab este aprobat pentru :

- -neoplasm mamar confirmat cu Her2 + stadiile 1, 2, 3;
- -ganglioni limfatici negativi si tumoră  $\geq 2$  cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau
- -ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);

- -ganglioni limfatici negativi si tumora  $\geq 1$  cm (pentru stadiu adjuvant) sau
- -ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau
- -recidive locale operate, fara semne de evolutie de boala metastatica

Durata de administrare este de 1 an. Trastuzumab este bine tolerat desi poate apare disfunctie cardiaca. Inainte de inceperea tratamentului se determina fractia de ejectie ( $> 50\%$ ) si apoi se repeta periodic la 3-4 luni pe perioada tratamentului. Datorita cardiotoxicitatii Trastuzumab nu trebuie administrat in asociere concomitenta cu antraciclinele. Combinatia cu taxani este sigura si a fost demonstrata. Trastuzumab poate fi asociat sigur cu Radioterapia si Hormonoterapia.

## **SCHEME DE CHT ADJUVANTA/NEOAJUVANTA LA PACIENTI HER2 POZITIV**

### Regimuri preferate

– *Paclitaxel + trastuzumab* (poate fi luat în considerare pentru pacienții cu boală T1,N0,M0, HER2-pozitivă cu risc scăzut, în special cei care nu sunt eligibili pentru alte regimuri adjuvante standard din cauza comorbidităților.

– *TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab)*

– *TCHP (docetaxel/carboplatin/trastuzumab/ pertuzumab)*

– daca nu exista boala reziduala dupa terapia preoperatorie sau nu s-a administrat terapie preoperatorie se continua cu trastuzumab(categoria1)  $\pm$  pertuzumab pana la completarea a 1 an de tratament anti Her 2

– daca exista boala reziduala dupa terapia preoperatorie se recomanda Ado-trastuzumab emtansine (category 1) singur. Daca ado-trastuzumab emtansine s-a intrerupt pentru toxicitate, atunci se reia trastuzumab (category 1)  $\pm$  pertuzumab pana la completarea a 1 an de tratament anti Her 2.

### Utile in anumite circumstante

-*Docetaxel+Ciclofosfamida +Trastuzumab*

-*AC urmat de Docetaxel + trastuzumab*

-*AC urmat de Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab*

-*Neratinib ( numai in situatie adjuvanta)*

-*Paclitaxel+trastuzumab+pertuzumab*

-*Ado-trastuzumab emtansine(TDM-1- numai in situatie adjuvanta)*

### **Chimioterapia pentru cancerul local avansat (Std.III A si III B)**

Se folosesc regimuri pe baza de antracicline. Rata de raspuns este intre 60-80% cu o rata de raspuns patologic completa de 10-20%.

Raspunsul clinic nu se coreleaza cu raspunsul patologic. 1/3 din pacientele cu examen histopatologic normal au anomalii reziduale la examenul clinic si aproximativ 30% din pacientele cu examen clinic normal au boala reziduala la examenul histopatologic.

### **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(CHT) 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 CHT 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 sânului. 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.

#### *Terapie sistemică preoperatorie/adjuvantă*

Chimioterapia cu/fără terapie țintită anti HER2 trebuie recomandată bărbaților cu cancer de sân conform ghidurilor pentru femeile cu cancer de sân. Opțiunile pentru terapia endocrină adjuvantă pentru bărbații cu cancer de sân includ tamoxifen timp de 5-10 ani sau, dacă tamoxifenul este contraindicat, un analog GnRH plus un inhibitor de aromatază. La bărbați, terapia endocrina adjuvantă cu un singur agent inhibitor de aromatază a fost asociată cu rezultate inferioare în comparație cu tamoxifenul singur, probabil datorită suprimării inadecvate a estradiolului și nu este recomandată.

*Urmărirea după tratament* pentru boala în stadiu incipient: Mamografia de rutină nu este necesară după tratamentul cancerului mamar precoce la bărbați.

Comitetul NCCN recomandă evaluarea densității osoase la început și la fiecare 2 ani la bărbații cu cancer de sân care primesc terapie adjuvantă cu analogi GnRH. Densitatea osoasă scăzută ar trebui să fie gestionată în conformitate cu orientările standard.

#### *Terapie sistemică pentru boala avansată*

Tratamentul cancerului mamar avansat la bărbați este similar cu cel la femei; cu toate acestea, este preferat ca atunci când este utilizat un inhibitor de aromatază, să se administreze simultan un analog GnRH.

Datele disponibile sugerează ca fulvestrantul are o eficacitate similară la bărbați ca la femei.

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.

## **HORMONOTERAPIA**

### Definiția menopauzei

Menopauza este, în general, încetarea permanentă a menstruației și include o scădere profundă și permanentă a sintezei ovariene de estrogen.

Criterii rezonabile pentru determinarea menopauzei includ oricare dintre următoarele caracteristici:

- ovariectomie bilaterală prealabilă.
- Vârsta  $\geq$  60 ani.
- Vârsta < 60 ani și amenorrhee timp de 12 luni sau mai mult, în absența chimioterapiei, tamoxifenului, toremifenului sau supresia ovariană, și hormonul foliculostimulant (FSH) și estradiolul în domeniul post-menopauzei.
- Dacă se administrează tamoxifen sau toremifen și vârsta este < 60 ani, atunci nivelul FSH și estradiolul plasmatic este în domeniul de post-menopauză.
- Nu este posibil să se atribuie statutul de menopauză la femeile care au primit un agonist sau antagonist LHRH.

-La femeile aflate în premenopauză la începerea chimioterapiei adjuvante, amenoreea nu este un indicator fiabil al statusului de menopauză, deoarece funcția ovariană poate fi încă intactă sau se reia în ciuda anovulației/amenoreei după chimioterapie. Pentru aceste femei cu amenoree indusă de terapie, ovariectomia sau măsurarea FSH și/sau estradiolului sunt necesare pentru asigurarea stării de post-menopauză dacă se consideră utilizarea inhibitorilor de aromatază ca terapie endocrină.

Tamoxifenul poate altera nivelul FSH și al estradiolului limitând utilizarea lor în determinarea statusului menopauzal.

Tamoxifenul poate determina amenoree fără inducerea menopauzei la pacientele în premenopauză.

## **HORMONOTERAPIA ADJUVANTĂ**

### **Premenopauza**

La femeile în premenopauză la diagnostic se recomandă:

1. Tamoxifen 20 mg/zi timp de 5 ani (categoria 1) plus/minus supresie sau ablație ovariană (categoria 1) **sau**
2. Supresie sau ablație ovariană plus un inhibitor de aromatază timp de 5 ani (categoria 1). Se poate administra inhibitor de aromatază pe o perioadă de încă 3-5 ani după prima perioadă de 5 ani de administrare.

*Dacă după 5 ani de Tamoxifen plus/minus supresie/ablație ovariană pacientele intra în postmenopauză se recomandă:*

1. Inhibitori de aromatază (letrozol) 5 ani **sau**
2. Se continuă încă 5 ani cu tamoxifen pentru a completa 10 ani de terapie endocrină.

*Dacă după 5 ani de Tamoxifen plus/minus supresie sau ablație ovariană pacientele rămân în premenopauză se recomandă:*

-Se continuă încă 5 ani cu tamoxifen pentru a completa 10 ani de terapie endocrină **sau**

-Nu se mai administrează nicio terapie endocrină

Pentru pacientele cu contraindicații la tamoxifen, trebuie utilizat un agonist de GnRH, în combinație cu un IA. În cazuri rare, în care atât tamoxifenul cât și AI nu sunt tolerate, se recomandă numai un agonist GnRH.

Supresia ovariană cu analogi LHRH (zoladex) adăugate tamoxifenului sau inhibitorilor de aromataza (categoria 1) de obicei se administrează pe o durată de 2-5 ani.

Dacă pacienta nu este în postmenopauză, evaluarea secvențială a statusului hormonal este recomandată pentru a considera un agent endocrin alternativ. Asocierea inhibitorilor de aromataza sau a tamoxifenului la supresia ovariană se recomandă la pacientele cu risc crescut de recidivă (vârsta tânără < 35 ani, grading G3, invazie ganglionară) pe baza rezultatelor studiilor SOFT și TEXT.

La pacientele cu cancer de sân RH Pozitiv și Her 2 Negativ, high risk (cele cu  $\geq 4$  ganglioni limfatici pozitivi, sau 1-3 ganglioni invadati și unul sau mai multe din următoarele: G3, tumora  $\geq 5$  cm, sau scor Ki 67  $\geq 20\%$ ) se recomandă 2 ani de terapie adjuvantă cu *abemaciclib în asociere cu terapie endocrină*

Valoarea adăugării supresiei ovariene (prin agonisti de LHRH) sau ablației ovariane este controversată, în special la pacientele la care s-a administrat chimioterapie, care frecvent dezvoltă insuficiența ovariană ca o consecință a tratamentului citostatic. Amenoreea indusă de chimioterapie s-a demonstrat că este legată de rezultatele bune pe termen lung.

*Recomandări ESMO:*

– Pentru femeile aflate în perioada premenopauzala, tamoxifenul 5-10 ani este standard de îngrijire.

– La pacientele care devin postmenopauzale în primii 5 ani de tamoxifen, trebuie să se ia în considerare comutarea la letrozol ținând cont de riscul prevăzut de recidivă tardivă.

– La pacienții care necesită chimioterapie (CHT) și la care reapare menstruația (în special în primul an, dar acceptabil în primii 2 ani) ar trebui să fie considerată adăugarea de agonisti LHRH (supresia funcției ovariene-OFS) la terapia endocrină (TE).

– Rolul înlocuirii tamoxifenului cu inhibitori de aromataza (AI) poate fi luat în considerare la paciente cu risc ridicat; dacă se folosește, obligă la utilizarea supresiei funcției ovariene (OFS) eficiente, cu control biochimic regulat al nivelurilor de estrogen.

– Rolul supresiei funcției ovariene (OFS) la pacientele <35 ani care nu necesită CHT nu este clar, dar rezultatele inferioare la pacientele tinere cu cancer de sân incipient luminal sugerează utilizarea celor mai eficiente terapii endocrine (TE) [de ex. combinația cu OFS].

– Supresia funcției ovariene (OFS) în timpul CHT oferă o oarecare protecție a funcției ovariene și nu are niciun impact negativ asupra rezultatelor oncologice; astfel, ar trebui să fie propusa pacientelor. Cu toate acestea nu ar trebui să fie singura metodă de conservare a fertilității folosită, în caz de sarcină dorită.

*Recomandări NCCN pentru terapie endocrină adjuvantă* pentru femeile aflate în perioada de **premenopauză**: Pentru femeile aflate în premenopauză la diagnostic, panelul NCCN pentru cancerul de sân recomandă:

– 5 ani de tamoxifen(categoria 1) cu sau fără supresie ovariană (categoria 1) sau  
– supresie ovariană plus un inhibitor de aromatază timp de 5 ani (categoria 1).

Femeile care sunt în premenopauză la diagnostic și care devin amenoreice după chimioterapie pot avea producție ovariană de estrogeni continuată fără menstruație. Evaluarea în serie a LH, FSH și a estradiolului pentru a te asigura de o postmenopauză adevărată este obligatorie dacă acest subset de femei trebuie luat în considerare pentru terapie cu un inhibitor de aromatază.

După 5 ani de terapie endocrină inițială, pentru femeile care sunt în postmenopauză la acel moment (inclusiv cele care au devenit postmenopauzale în timpul celor 5 ani de terapie cu tamoxifen), se recomandă luarea în considerare a terapiei extinse cu un inhibitor de aromatază până la 5 ani (categoria 1) sau pe baza datelor din trialul ATLAS tamoxifen timp de încă 5 ani. Pentru cele care rămân în premenopauză după primii 5 ani de tamoxifen, se recomandă luarea în considerare a continuării tamoxifenului până la 10 ani de terapie.

**In postmenopauza** La femeile în postmenopauza la diagnostic se recomanda:

Inhibitori de aromataza(Letrozole, Aromasin, Exemestan) timp de 5 ani;  
se ia în considerare la terminare încă 3-5 ani de IA

**Sau**

Inhibitori de aromataza 2-3 ani(categoria 1) și apoi se comută pe tamoxifen până la completarea a 5 ani de terapie hormonală **sau** Tamoxifen timp de 2-3 ani și apoi se comută pe Inhibitori de Aromataza(IA) până la completarea a 5 ani de terapie hormonală adjuvantă(categoria 1) sau până la completarea a 5 ani de IA(categoria 2B)

Tamoxifen timp de 4-6 ani și apoi se comută pe I.A. timp de 5 ani (categoria 1) **sau**

Tamoxifen timp de 4-6 ani și apoi se continuă cu Tamoxifen până la completarea a 10 ani de terapie endocrină.

La femeile cu contraindicații la inhibitorii de aromataza, care refuză inhibitorii de aromataza, sau care sunt intolerante la inhibitorii de aromataza se recomandă tamoxifen timp de 5 ani (categoria 1) sau 10 ani.

Se considera că cei trei inhibitori de aromataza (anastrozol, letrozole, exemestane) au eficacitate antitumorală și profil de toxicitate similare în situație adjuvantă și

neoadjuvanta. Durata optima a tratamentului cu inhibitori de aromataza in situatie adjuvanta aeste incerta.

#### *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 utilizati înital(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 pacienți, cu excepția celor cu un risc foarte redus de recidivă dar durata și regimul optim de TE adjuvanta sunt în prezent necunoscute. Există doar un beneficiu minim pentru utilizarea IA mai mult de 5 ani.

Cei trei inhibitori selectivi de aromatază (adică, anastrozol, letrozol, exemestan) au demonstrat eficacitate antitumorală și profiluri de toxicitate similare în studiile randomizate în mediul adjuvant și preoperator. Durata optimă a inhibitorilor de aromatază în terapia adjuvantă este incertă. Pacienții cu afectare a ganglionilor limfatici pot beneficia de o durată extinsă a inhibitorului de aromatază (7,5-10 ani în total).

Pacienții supuși supresiei functiei 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 adjuvanta 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 adjuvanta(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 adjuvanta***

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  $\geq 1\%$**  din celulele maligne invazive cu RE pozitive, indiferent de chimioterapia sau terapia tintita.

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 deobicei 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 hormonala 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 hormonala standard in situatie ajuvanta. 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

Tamoxifenul este de asemenea asociat cu o incidenta crescuta de tromboza venoasa profunda si embolie pulmonara a caror incidenta a variat de la 1% la 2%. O alta problema potentiala este dezvoltarea chistelor ovariene benigne, care au aparut la aproximativ 10% din femei intr-un singur studiu (Shushan A 1996). Terapia cu tamoxifen poate fi asociata cu anumite efecte benefice ale estrogenilor, incluzind scaderea lipoproteinelor totale sau a lipoproteinelor cu densitate joasa, cu o incidenta scazuta a bolii cardiace la femeile in postmenopauza si cu prezervarea densitatii minerale osoase a coloanei vertebrale la femeile in postmenopauza.

### *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 hormonala 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 hormonali 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 aibă menstruație după tratamentul cu tamoxifen și inițierea terapiei cu inhibitori de aromataza, funcția ovariană revine în normal. Aceste paciente trebuie să fie monitorizate prin dozarea nivelului plasmatic al estradiolului și FSH. Dacă funcția ovariană se reia se întrerupe inhibitorul de aromataza și se reia 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*, *leuprolid* și *triptorelin* și atunci când sunt utilizați pentru supresia ovariană trebuie administrați ca injecții lunare, deoarece produsele depot la 3 luni nu suprimă fiabil nivelurile de estrogen la toate pacientele.

De obicei se administrează pe o durată de 2-5 ani. Asocierea inhibitorilor de aromatază la supresia ovariană se recomandă la pacientele cu risc crescut de recidivă (vârsta tânără < 35 ani, grading G3, invazie ganglionară).

Date recente din studiile randomizate TEXT SOFT, care evaluează terapia adjuvantă endocrină au arătat că exemestan un inhibitor de aromatază, plus suprimarea ovariană reduc semnificativ recurențele, comparativ cu tamoxifen plus supresie ovariană.

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

În cele două studii (TEXT și SOFT) exemestan (25 mg/zi) a fost comparat cu tamoxifen (20 mg/zi) la 4.690 de femei aflate în premenopauză care au suferit o ablație/supresie ovariană. Supresia ovariană s-a obținut cu triptorelin 3,75 mg la 28 de zile timp de 5 ani.

Utilizarea exemestan a condus la o diferență semnificativă în DFS (DFS la 5 ani de 91,1% în grupul cu exemestan și supresie ovariană vs 87,3% în grupul cu tamoxifen și supresie ovariană).

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

Valoarea adaugării supresiei ovariene (prin agonisti de LHRH) sau ablației ovariane este controversată, în special la pacientele la care s-a administrat chimioterapie, care frecvent dezvoltă insuficiența ovariană ca o consecință a tratamentului citostatic. Amenoreea indusă de chimioterapie s-a demonstrat că este legată de rezultatele bune pe termen lung.

Un dezavantaj substanțial al supresiei ovariene este toxicitatea asociată. În studiile TEXT și SOFT, aproximativ 50% dintre paciente au raportat depresie, s-au observat exacerbări ale simptomelor menopauzei, osteoporoza și insomnie. Printre simptomele raportate de paciente, disfuncțiile sexuale și osoase/articulare s-au observat frecvent la pacientele care primeau exemestan, în timp ce bufeuri și

transpiratii s-au observat la pacientele care primeau tamoxifen. În general OFS a fost asociata cu un risc crescut pentru osteoporoza.

### **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 hormonalii pozitivi. Dovezile initiale sustin ca ablatia ovariana este similara cu tratamentul hormonal cu agonisti sau antagonisti LHRH. Combinatia supresie ovariana plus terapie hormonală 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.

### **Fulvestrant**

Fulvestrant actioneaza ca un antagonist al receptorilor de estrogen (RE), prin legarea competitivă la receptorii de estrogen de pe tumoare si alte tesuturi tinta, producând un complex nuclear care scade sinteza ADN. Fulvestrant nu are nici o activitate agonista pe Receptorul Estrogenic.

Fulvestrant reduce semnificativ exprimarea Receptorilor Estrogenici(RE) in tumorile pozitive pentru RE si de asemenea, produce o scădere semnificativa a expresiei receptorilor progesteronici. Fulvestrant a demonstrat activitate impotriva cancerelor de san rezistente la tamoxifen. Tumorile rezistente la Fulvestrant pot avea rezistenta incrucisata la tamoxifen.

Fulvestrant este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat locoregional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioara).

Doza initiala Initiala este de 500 mg im pentru o doză în zilele 1, 15 si 29 ulterior Intretinere cu 500 mg IM pentru o doză la fiecare 28 zile

-doză este administrată sub forma a două injectii a 250 mg (250 mg / 5 ml) preparate injectabile, una în fiecare fesă.

Ca efecte secundare pot apare astenie la 23%, bufeuri la <24%, vasodilatatie la 18%, reactii la locul injectarii la <10% sub forma de dureri tranzitorii, inflamatie, greturi la 26%, dureri abdominale, dureri lombare, dureri osoase la 12-16%, dispnee la 15%, sangerare vaginala la < 1%, tromboza la < 1%.

## **HORMONOTERAPIA LA PACIENTELE CU BOALA METASTATICA**

La pacientele cu receptori estrogenici pozitivi, cu boala metastatica ce apare la un interval lung de la terminarea tratamentului > 1 an, numai cu metastaze osoase, fara invazia viscerală sau invazie viscerală limitată se recomanda hormonoterapie. La femeile in premenopauza, terapia endocrina include modulatori selectivi de RE(tamoxifen, toremifen, agonisti LHRH(goserelin, leuprolide) si ablatie ovariana chirurgicala sau radiologica . Pentru femeile in premenopauza dupa terapia cu tamoxifen se recomanda utilizarea ablatiei/supresiei ovariene in asociere cu terapia endocrina. Dupa terapia endocrina de linia a II a, exista putine dovezi de nivel inalt care sa selecteze terapia endocrina ulterioara.

Terapia endocrina poate fi activa la pacientele cu RE sau RP negativi in special pe tumora primara si in caz de metastaze ale tesuturilor moi si osoase.

Pot apare rezultate fals negative la determinarea RE sau RP si pot exista discordante intre determinarea RP si/sau RE intre tumora primara si tumora metastatica.

Prin urmare terapia endocrina cu toxicitate scazuta poate fi considerata la pacientele cu **receptori hormonalii negativi** cu metastaze nonviscerale(tegument, tesut subcutanat, os) sau metastaze viscerale asimptomatice in special la pacientele cu caracteristici clinice ce prezic o tumora cu receptori hormonalii pozitivi(interval liber de boala lung, sedii limitate de recidiva, boala indolenta, paciente in varsta), indiferent de statusul Her 2 neu.

La barbati 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.

Supresia functiei ovariene (OFS) adecvata pentru pacientele in pre-menopauză cu cancer de san avansat(CSA) poate fi obtinuta prin ovariectomie bilaterală, utilizarea continuă a agoniștilor LHRH sau ablatia functiei ovariene(OFA) prin RT pelviană (aceasta din urmă nu este întotdeauna eficientă și, prin urmare, este optiunea cea mai puțin preferată).

Dacă se folosește un agonist LHRH la această grupă de vârstă, de obicei trebuie administrat la 4 saptamani pentru a garanta supresia optima a functiei ovariene (OFS).

Eficacitatea OFS trebuie confirmată inițial analitic prin evaluări seriate ale estradiolului seric, chiar și în prezența amenoreei, mai ales în cazul administrării inhibitorilor de aromataza(IA).

Deoarece toate intervențiile endocrine pentru pacientele in premenopauza cu cancer de san(CSA) sensibil la terapia endocrina necesită OFS indefinita, alegerea unei metode față de cealaltă necesită echilibrul dorințelor pacientului pentru conservarea fertilității, respectarea frecvenței injectiilor pe o perioadă lungă de timp și costuri.

*Rezistența endocrină primară* este definită ca recidivă în primii 2 ani de terapie endocrina(TE) adjuvanta sau progresia bolii(PB) în primele 6 luni de la prima linie de terapie endocrina(TE) pentru cancer de san avansat(CSA), în timp ce este pe TE.

*Rezistența endocrină secundară* este definită ca recidivă în timp ce este pe TE adjuvanta, dar după primii 2 ani, sau recidivă în 12 luni de la finalizarea TE adjuvante, sau progresia bolii (PD) la mai mult de 6 luni după inițierea TE pentru CSA, în timp ce este pe TE.

## **INDICATIILE HORMONOTERAPIEI LA PACIENTELE CU BOALA METASTATICA**

Se recomanda pentru pacientele cu RE pozitivi si HER2 negativi utilizarea preferentiala a terapiei endocrine chiar in prezenta metastazelor viscerale. Chimioterapia trebuie rezervata pentru pacientele cu boala rapid progresiva sau rezistenta endocrina dovedita.

### **I.A. Femeile in premenopauza pe terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

Ablatie /supresie ovariana plus terapie endocrina diferita ± inhibitor CDK4/6 sau mTOR

### **I.B. Femeile in premenopauza fara terapie endocrina anterioara**

Ablatie /supresie ovariana plus terapie endocrina ± inhibitor CDK4/6 **sau**

Modulatori selectivi ai RE(tamoxifen 20 mg/zi sau toremifene 60 mg/zi)

Continua terapia endocrina pana la progresie sau toxicitate inacceptabila

### **IIA. La femeile in postmenopauza pe terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

1.terapie endocrina diferita ± inhibitor CDK4/6 sau mTOR

### **IIB. La femeile in postmenopauza fara terapie endocrina anterioara in ultimile 12 luni**

Inhibitori de aromataza + inhibitor CDK4/6(categoria 1)-palbociclib, ribociclib

2 Fulvestrant + inhibitor CDK4/6(categoria 1)- palbociclib, ribociclib

Fulvestrant +alpelisib pentru tumori cu mutatie PIK3CA(categoria 1)- *alpelisib nu este aprobat in Romania*

*Regulatori in aval ai RE(categoria 1)*

*Fulvestrant 500mg* la 14 zile ca doza de incarcare X 3 doze si apoi o doza de intretinere de 500 mg/luna

Continua terapia endocrina pana la progresie sau toxicitate inacceptabila

*Inhibitori de aromataza nonsteroidali*

– Anastrozol (Arimidex) – 1 mg/zi p.o.

- Letrozol (Femara) – 2,5 mg/zi p.o.
- inhibitor de aromataza steroidal (exemestane )
- Exemestan(Aromasin)- 25 mg/zi p.o.

*Modulatori selectivi ai RE (Tamoxifen sau Toremifene) ;*

- Tamoxifen 20 mg/zi,;
- Toremifene 60mg/zi

*Exemestane +Everolimus(nu are aprobare in Romania)*

*Fulvestrant +Everolimus(nu are aprobare in Romania)*

*Tamoxifen +Everolimus(nu are aprobare in Romania)*

### Alte terapii endocrine utile in anumite circumstante

*Progестine: Megace – 160mg/zi p.o*

*Androgeni : Fluoxymesteron(Halotestin) – 10 mg/zi x 2-3/zi*

*Dietilstilbestrol 5 mg × 2-3/zi*

La progresia bolii pe terapie endocrina se recomanda o alta linie de terapie endocrina daca nu s-a instalat rezistenta la terapia endocrina. Daca nu exista beneficiu clinic dupa 3 linii de terapie endocrina secventiala sau apare boala viscerală simptomatică se recomanda chimioterapie.

Determinări fals negative ale ER și / sau PR pot apare si pot exista discordanțe în determinarea ER și/sau PR între tumora primara și tumora metastatică. Prin urmare, terapia endocrină poate fi luată în considerare la pacienți cu tumori non-viscerale sau viscerale asimptomatice, în special la pacienții cu caracteristici clinice care prezic o tumoră hormonal pozitivă (de exemplu, interval fără boală de lungă durată, sedii limitate de recurență, boală indolentă, vârstă înaintată).

**1 Inhibitori de CDK4/6** blocheaza progresia celulei de la faza G1 la faza S a ciclului celular.

Exista 3 produse care sunt utilizati in studiile clinic si practica:

palbociclib(Ibrance), Ribociclib(Kisqali) si Abemaciclib(Verzenio)

Dacă există o evoluție a bolii în timpul terapiei cu inhibitor CDK4/6, nu există date pentru a sprijini o linie suplimentară de terapie cu un alt regim ce contine CDK4/6.

Inhibitor CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib sau ribociclib) în combinație cu un inhibitor de aromatază (anastrozol, letrozol sau exemestan) sau fulvestrant poate fi considerat o opțiune de tratament pentru terapia de primă linie pentru femeile cu sân metastatic, HER2- negativ si Receptor Hormonal pozitiv care sunt in postmenopauză sau premenopauză (primind supresie ovariană cu un agonist LHRH sau ablație ovariană). Fulvestrant a fost combinat cu inhibitori CDK4/6 (adică palbociclib, ribociclib) în prima linie în două studii randomizate.

**Palbociclib(Ibrance)** este un inhibitor al kinazei dependentă de ciclină (CDK) 4 si 6. A redus proliferarea celulară a liniilor celulare de cancer mamar cu receptori

estrogenici (ER) pozitivi, prin blocarea progresiei celulei de la faza G1 la faza S a ciclului celular.

Ibrance este un inhibitor de kinaza indicat în asociere cu letrozol pentru tratamentul femeilor în postmenopauză cu cancer de sân metastatic, cu receptor estrogenici(ER)-pozitivi și receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ ca terapie inițială endocrină pentru boala lor metastatică.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH)

Doza inițială recomandată: 125 mg o dată pe zi cu alimente pentru 21 de zile urmate de 7 zile libere de tratament. Se asociază cu letrozol sau fulvestrant.

Pacienții primesc tratament până la boala progresivă, toxicitate imposibil de gestionat sau retragerea consimțământului.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 10\%$ ) au fost neutropenie, leucopenie, oboseală, anemie, infecții ale tractului respirator superior, greață, stomatită, alopecie, diaree, trombocitopenie, scăderea poftei de mâncare, varsături, astenie, neuropatie periferică și epistaxis.

Panelul NCCN a inclus combinația de palbociclib cu letrozol ca opțiune de terapie endocrină de primă linie pentru pacientele în postmenopauză cu cancer de sân metastatic, receptor hormonal pozitiv, HER2-negativ.

Palbociclib cu fulvestrant ca opțiune de categoria 1 pentru femeile cu cancer de sân metastatic, HER2-negativ, receptor hormonal pozitiv (femei post-menopauză sau premenopauză cu supresie ovariană cu un agonist LHRH), care au progresat pe terapia endocrină.

**Ribociclib(KISQALI)** KISQALI este un inhibitor al kinazei indicat în combinație cu un inhibitor de aromatază ca terapie inițială pe baze endocrine pentru tratamentul femeilor în postmenopauză cu cancer de sân avansat sau metastatic cu receptori hormonali (HR) pozitivi și receptorul factorului de creștere epidermal 2 (HER2) negativ.

Doza inițială recomandată: 600 mg oral (trei comprimate de 200 mg) luate o dată pe zi, cu sau fără alimente, timp de 21 de zile consecutiv, urmate de 7 zile de pauză.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (incidența  $\geq 20\%$ ) sunt neutropenie, greață, oboseală, diaree, leucopenie, alopecie, vărsături, constipație, dureri de cap și dureri de spate.

### **Abemaciclib**

Verzenio în asociere cu tratament hormonal este indicat în tratamentul adjuvat al pacienților adulți cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ și ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.

Verzenio este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)- negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre- sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal.

Verzenio trebuie administrat continuu pe o perioadă de doi ani sau până la recidiva bolii sau apariția toxicității inacceptabile în cancerul mamar incipient cu risc crescut de recidiva.

În cancerul mamar avansat sau metastatic Verzenio trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, infecțiile, neutropenia, leucopenia, anemia, fatigabilitatea, greața, vărsăturile, alopecia și scăderea apetitului alimentar.

**Inhibitori mTOR- inhibitor al tinte rapamicinei la mamifere(m-TOR: mammalian target of rapamycin).**

Rezistența la terapia endocrină la femeile cu Receptor hormonal pozitivă este frecventă. Un mecanism de rezistență la terapia endocrină este activarea cailor de transducție a semnalului mTOR. Mai multe studii randomizate au investigat utilizarea inhibării aromatazei în asociere cu inhibitori ai căii mTOR.

Everolimus este un inhibitor de mTOR, este un inhibitor al tinte rapamicinei la mamifere(m-TOR: mammalian target of rapamycin), o serin-treonin kinaza, în aval de calea PI3K/AKT. Calea m-TOR este dereglată în unele cancere umane.

Everolimus se leagă la o proteină intracelulară, FKBP-12, determinând formarea unui complex inhibitor cu complexul M-TOR1 și astfel determină inhibiția activității m-TOR kinazei

Se recomandă în linia a II /III în cancerul de sân avansat cu Receptori Hormonali(RH) pozitivi, HER 2 negativ în asociere cu exemestane după ineficiența tratamentului cu letrozole și anastrozole.

Afinitor(everolimus) este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori hormonali prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Majoritatea reacțiilor adverse (>30%) constau în stomatite, infecții, rash, oboseală, diaree, durere abdominală, grețuri, febră, astenie, tuse, cefalee și apetit scăzut.

Combinatia *exemestanului cu everolimus* poate fi luată în considerare pentru pacientele care au progresat în termen de 12 luni sau sunt în tratament cu IA non-steroidic, sau în orice moment pe tamoxifen).

În cazul în care există o evoluție a bolii în timpul unui regim care conține everolimus, nu există date care să susțină o linie suplimentară de terapie cu un alt regim cu everolimus.

**Alpelisib( PIQRAY)** Este indicat în cancerul de sân cu RH pozitivi, Her2 negativ, PIK3CA mutant.

Este un inhibitor oral biodisponibil PI3K $\alpha$  cu activitate antineoplazică potențială și efect minim asupra PI3K $\beta$  /  $\gamma$  /  $\delta$ .

PIQRAY este un inhibitor kinazic indicat în combinație cu *fulvestrant* pentru tratamentul femeilor în postmenopauză și a bărbaților cu cancer de sân avansat sau metastatic, în urma progresiei pe sau după un regim endocrin, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, receptor 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2)-negativ, cu PIK3CA-mutant, detectat printr-un test aprobat de FDA.

Doza recomandată este de 300mg/zi, 2 tb de 150mg odată pe zi cu alimente.

Cele mai frecvente reacții adverse, inclusiv anomalii de laborator (incidența  $\geq$  20% pentru toate gradele) au fost glicemia crescută, creșterea creatininei, diaree, erupții cutanate, scăderea numărului de limfocite, GGT crescut, greață, ALT crescut, oboseală, hemoglobină scăzută, lipază crescută, scăderea apetitului, stomatită, vărsături, greutate scăzută, calciu scăzut, glucoză scăzută, aPTT prelungit și alopecie.

## **BISFOSFONATII**

S-a demonstrat prin multiple studii ca, complicațiile scheletale din cancerul sanului metastatic (durerea osoasă, fractura patologică și necesitatea radioterapiei, compresiunea medulară, hipercalcemia) sunt reduse prin administrarea pe termen lung de bifosfonati.

Denosumab, acid zoledronic sau pamidronat (toate cu suplimentare de calciu și vitamina D ) ar trebui administrate (categoria 1) pe lângă chimioterapie sau terapia endocrină dacă metastaza osoasă este prezentă, supraviețuirea preconizată a pacientului este  $\geq$ 3 luni, iar funcția renală este adecvată. Pacienții trebuie să fie supuși unui examen stomatologic preventiv înainte de inițierea acestei terapii.

*Programul optim pentru acidul zoledronic este lunar x 12, apoi trimestrial.*

Un singur studiu randomizat, activ, controlat în cancerul de sân metastatic a arătat echivalența și superioritatea în timpul până la apariția evenimentelor

scheletale(SRE) a denosumab, în comparație cu zoledronic acid. Niciun studiu cu bisfosfonat sau denosumab nu a demonstrat un impact asupra supraviețuirii generale(OS) la pacienții cu boală metastatică.

Adminstrarea bisfosfonatilor se face in asociere cu o suplimentare de calciu si Vit. D, in special in caz de leziuni osteolitice a oaselor lungi, daca speranta de viata este mai mare de 3 luni si daca nivelul creatininei este mai mic de 3 mg/dl si clarence-ul la creatinina  $\geq 30$  ml/min. Utilizarea bisfosfonatilor se face in asociere cu o suplimentare zilnica de calciu de 1200-1500 mg si de Vit D3 in doza de 400-800 UI. Durata tratamentului cu bisfosfonati nu trebuie sa depaseasca 2 ani. Riscul toxicitatii renale impune o monitorizare a functiei renale inaintea administrarii.

Administrarea pe o durata mai lunga de 2 ani poate fi benefica dar nu a fost demonstrata in trialuri clinice. Bisfosfonatii se administreaza in aditie la chimioterapie sau hormonoterapie . Utilizarea bisfosfonatilor in boala metastatica este o masura paliativa neavind impact asupra supraviețuirii generale.

Bifosfonatii se utilizeaza in cancerul sanului cu metastaze osteolitice.

–**Denosumab 120 mg** subcutanat la 4 saptamini. Nu exista diferente fata de zometa in ceea ce priveste timpul pina la progresia bolii sau supravietuirea generala. Este superior in timpul pana la aparitia evenimentelor scheletale(SRE) fata de Zometa.

– **Aredia (pamidronat) i.v. 90mg** in 250ml G5% i.v. in 2 h, cu repetare la 3-4 saptamani.

– **Zometa (acid zoledronic, zoledronate) 4 mg IV** in 100 ml G5% in 15 minute la 4 saptamani sau la 3 luni.

– **Sindronat (clodronat) oral** in doze de 1600 mg-2400 mg/zi in 2 prize

-**Bondronat cp 50 mg, 1cp/zi**

Date recente dintr-un studiu de faza III, au arătat ca Acidul zoledronic administrat o dată la fiecare 12 săptămâni față de standardul, o dată la fiecare patru săptămâni, nu compromite eficacitatea la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase. Programul optim pentru acidul zoledronic este lunar x 12, apoi trimestrial.

Profilul toxic este similar incluzind osteonecroza mandibulara. Un risc absolut de 5,48 evenimente la 100 de pacientii tratati. Se recomanda ca pacientii sa faca un consult stomatologic inaintea inceperii tratamentului cu bisfosfonati.

## **BOALA METASTATICA**

**Pentru diagnosticul si stadializare clinica std IV sau recidive evaluarea trebuie sa includa:**

- 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 estrogениci 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

Dupa tratamentul primar cu intentie curative, recidivele apar in 10-30% in primii 10 ani pentru stadiul I si in 40-50% in primii 5 ani pentru stadiul II. Pina la 75% din recidive apar in primii 5 ani de la diagnostic. Dupa radioterapie postoperatorie recidivele locoregionale apar in < 10%.

**Boala oligometastatică** este definită ca boală metastatică cu volum redus, cu număr și dimensiune limitată de leziuni metastatice (până la 5 și nu neapărat în același organ), potențial potrivită pentru tratamentul local, care vizează obținerea unui statut de remisiune completa.

**Criza viscerală** este definită ca disfuncție severă a organelor, evaluată prin semne și simptome, studii de laborator și progresia rapidă a bolii. Criza viscerală nu este simpla prezență a metastazelor viscerale, ci implică o compromitere viscerală importantă care duce la o indicație clinică pentru o terapie mai rapidă, eficientă, mai ales că o altă opțiune de tratament în progresie nu va fi posibilă.

În contextul cancerului de san metastatic, criza viscerală este definită ca prezența de meningită carcinomatoasă sau metastaze leptomeningeale, metastaze hepatice semnificative, metastaze pulmonare limfangitice sau metastaze pulmonare voluminoase, insuficiență respiratorie și infiltrarea măduvei osoase; de obicei, atunci când determină insuficiență hepatocelulară, bilirubină crește în absența obstrucției extrahepatice, iar transaminaze cresc semnificativ.

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 stbilirea diagnosticului initial.

Supraviețuirea medie a pacienților cu metastaze este de 18-24 luni. Într-un studiu clasic pe 250 de pacienți cu cancer de sân netratat, supraviețuirea medie după apariția simptomelor a fost de 3 ani și numai 2% din pacienți au supraviețuit mai mult de 10 ani. Totuși cu noile terapii s-a estimat că aproximativ 10% din pacienții cu metastaze supraviețuiesc 10 sau mai mulți ani.

Organele cel mai frecvent afectate sunt:

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

## **TERAPIA SISTEMICĂ PENTRU BOALA RECURENTĂ SAU STADIUL IV(M1) RE-SI/ SAU RP-POZITIVI**

**HER2-NEGATIV , RE+ SI/SAU RP+ și postmenopauză sau premenopauză cu ablația ovariană sau supresie ovariană**

**Regimuri preferate:**

***Terapia de linia I a***

- Inhibitor de aromataza + inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib,) (categoria 1)
- Fulvestrant + CDK4/6 (palbociclib, ribociclib abemaciclib,) (categoria 1)
- Reglator selectiv al RE (fulvestrant, categoria 1) plus inhibitor nonsteroid de aromatază (anastrozol, letrozol)

***Terapia de linia a II a sau ulterioara***

- Fulvestrant + CDK4/6 (palbociclib, ribociclib abemaciclib) dacă inhibitorul CDK4/6 nu a fost utilizat anterior(categoria 1)
- Fulvestrant + alpelisib pentru tumorile cu PIK3CA mutant(categoria 1)
- Everolimus plus terapie endocrina (exemestan, fulvestrant, tamoxifen)

**Alte regimuri recomandate**

**Terapie de linia Ia și ulterioara**

- Down reglator selectiv al RE: Fulvestrant
- Inhibitor non steroid al aromataza:Anastrozol, Letrozol
- Modulator selectiv al receptorilor de estrogen (Tamoxifen)
- Inactivator steroid de aromatază (exemestan)

**Util în anumite circumstanțe:**

### **Terapie de linie ulterioara**

Megestrol acetat

Etinil estradiol

Abemaciclib

### **HER2-POZITIV, RE+ SI/SAU RP+ și postmenopauză sau premenopauza cu ablația ovariană sau supresie ovariană**

- Inhibitor de aromataza +/-trastuzumab
- Inhibitor de aromataza +/-lapatinib
- Inhibitor de aromataza +/-lapatinib+trastuzumab
- Fulvestrant +/-trastuzumab
- Tamoxifen +/-\_ trastuzumab

Dacă există o evoluție a bolii în timpul terapiei cu inhibitor CDK4/6, nu există date care să susțină o linie suplimentară de terapie cu un alt regim care conține CDK4/6. De asemenea, dacă există o evoluție a bolii în timpul unui regim care conține everolimus, nu există date pentru a sprijini o linie suplimentară de terapie cu un alt regim cu everolimus.

Inhibitor CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib sau ribociclib) în combinație cu un inhibitor de aromatază (anastrozol, letrozol sau exemestan) sau fulvestrant pot fi considerate o opțiune de tratament pentru terapia de primă linie pentru femeile cu cancer de sân metastatic *HER2- negativ, Receptori Hormonali pozitivi* care sunt în postmenopauză sau premenopauză (asociat cu supresie ovariană cu un agonist LHRH sau ablație).

Fulvestrant a fost combinat cu inhibitori CDK4/6 (palbociclib, ribociclib) în prima linie în două studii randomizate.

O combinație de exemestane cu everolimus poate fi luată în considerare la pacienții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate( în postmenopauză, cu cancer mamar avansat, cu receptori pentru estrogen pozitivi, cu HER2/neu negativ, cu recurență sau progresie a bolii, după terapie anterioară cu letrozol sau anastrozol.

### **BOALA METASTATICA SAU RECURENTA, HER2-POZITIV**

*Chimioterapie + terapie tintita anti HER2 cu:*

#### **HER2-Pozitive**

*Regimurile preferate(Linia I a )*

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (categoria 1)
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel

## **Linia a IIa**

-Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(regim preferat)

-Ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)-(alte regimuri recomandate)

## **Linia a IIIa si terapia ulterioara**

*Alte regimuri recomandate:*

- Tucatinib + trastuzumab + capecitabine (categoria 1 )
- Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel sau vinorelbine
- Capecitabine + Trastuzumab sau Lapatinib
- Trastuzumab + lapatinib (fara chimioterapie)
- Trastuzumab + alti agenti
- Neratinib + Capecitabina
- Margetuximab-cmkb +chimioterapie(capecitabina, eribulin, gemcitabina sau vinorelbine)

In terapia de linia I a, combinatia de chimioterapie plus Trastuzumab plus Pertuzumab este superioara combinatiei chimioterapie plus Trastuzumab la pacientii anterior netratati, fiind optiunea terapeutica preferata deoarece s-a asociat cu un beneficiu pe supravietuirea generala(OS).

La pacientele cu cancer de san metastatic anterior netratate cu Pertuzumab este acceptat sa se utilizeze Pertuzumab in linia a II a.

Pacienții tratați anterior cu chimioterapie plus trastuzumab în absența pertuzumab în situatie metastatica pot fi luați în considerare pentru o linie de terapie, incluzând atât trastuzumab cât și pertuzumab în combinație cu sau fără terapie citotoxică (cum ar fi vinorelbina sau taxanul). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina strategia ideală de secvențiere pentru terapia anti-HER2.

La pacientele cu cancer de san metastatic, HER2 pozitive, care au progresat pe linia I de CT plus Trastuzumab se recomanda Trastuzumab emtansine(T-DM1). Trastuzumab emtansine(T-DM1) a aratat beneficii substantiale si consistente in ceea ce priveste PFS si OS in linia a I a si dupa. Aceste rezultate fac din T-DM1 alegerea preferata pentru pacientele cu cancer de san metastatic care au progresat pe o terapie pe baza de Trastuzumab.

Pentru pacienții adulți cu cancer de sân avansat nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, inclusiv pacienții cu metastaze cerebrale, care au primit una sau mai multe linii de terapie anterioară anti HER2 în situatie metastatica se recomanda asocierea *Tucatinib + trastuzumab + capecitabine (categoria1)* .

Daca tratamentul a fost inițiat cu chimioterapie și trastuzumab + pertuzumab, și chimioterapia a fost oprită, terapia endocrină poate fi adăugată la trastuzumab + pertuzumab.

Trastuzumab administrat în combinație cu o antraciclină este asociat cu toxicitate cardiacă semnificativă. Utilizarea simultană a trastuzumab și pertuzumab cu o antraciclină trebuie evitată.

Dacă a fost pe terapia endocrină anterioară în primul an, se ia în considerare o terapie endocrină diferită.

Pentru femeile în perioada premenopauzala, modulatori selectivi ai RE singuri (tamoxifen sau toremifen) (fără ablație/supresie ovariană) + terapia țintită anti HER2 este, de asemenea, o opțiune.

- **Trastuzumab** 4mg/kg ziua 1, în prima săptămână, urmata de 2mg/kg săptămânal sau

- **Trastuzumab** 8mg/kg ziua 1, în prima săptămână, urmata de 6mg/kg la 3 săptămâni.

La pacientele care au progresat după terapia inițială, terapia anti HER2 trebuie continuată fie prin continuarea trastuzumabului și schimbarea chimioterapiei fie la trastuzumab emtansina (T-DMI).

## **BOALA METASTATICA SAU RECURENTA HER2-NEGATIVA**

### **Regimuri Preferate**

Antraciclina: doxorubicina, doxorubicina lipozomala

Taxani: Paclitaxel

Antimetaboliti: Capecitabina, Gemcitabina

Inhibitori de microtubuli: Vinorelbina, Eribulin

Sacituzumab govitecan-hziy (pentru triplu negativ)

Pentru mutații BRCA1/2: Olaparib, Talazoparib

Derivați de Platina (pentru triplu negativ și mutații BRCA1/2: Carboplatin, Cisplatin

Pentru triplu negativ cu PD-L1 pozitiv: Pembrolizumab + Chimioterapie (nab paclitaxel, paclitaxel sau gemcitabina + carboplatin)

### **Alte regimuri recomandate**

Ciclofosfamida

Docetaxel

Nab-paclitaxel

Epirubicina

Ixabepilone

### **Util în anumite circumstanțe**

AC (doxorubicin/cyclophosphamide)

EC (epirubicin/cyclophosphamide)

CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)

Docetaxel/capecitabine

GT (gemcitabine/paclitaxel)

Gemcitabine/carboplatin  
Carboplatin + paclitaxel or albumin- bound paclitaxel

## **BOALA MEASTATICA SAU RECURENTA HER2 POZITIVA**

### Linia I a

#### ***Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel***

Pertuzumab 840mg IV ziua 1 (dozele ulterioare 420mg IV)

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 (dozele ulterioare 6 mg/kg )

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1,

Se repeta la 3 saptamini

#### ***Pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel:***

Pertuzumab 840mg IV ziua 1 (dozele ulterioare 420mg IV)

*Se repeta la 21 de zile*

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg la 3 saptamani (sau 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg saptamanal)

Se repeta la 3 saptamini

*Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, saptamanal*

Sau 175mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 la 21 de zile

### Linia a II a

**Ado-trastuzumab(trastuzumab emtansine), T-DM 1-** 3.6 mg/kg IV infuzie la 3 saptamini ca singur agent la pacientele care au primit anterior trastuzumab si taxani fie separat fie in combinatie.

#### **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki**

5.4 mg/kg IV ziua 1

Cicluri la 21 zile

### Linia a III a

#### **Tucatinib + trastuzumab + capecitabine**

Tucatinib 300 mg PO X 2/zi, zilele 1-21

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1, urmat de 6 mg/kg IV ziua 1, la 21 zile

Capecitabine 1000mg/m<sup>2</sup> oral X 2/zi zilele 1-14

Se repeta la 21 de zile

Pentru pacienții adulți cu cancer de sân avansat nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, inclusiv pacienții cu metastaze cerebrale, care au primit una sau mai multe linii de terapie anterioară anti HER2 în situație metastatică se recomandă asocierea Tucatinib + trastuzumab + capecitabine.

#### **Paclitaxel/carboplatin + trastuzumab**

Carboplatin AUC 6 IV ziua 1

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal sau

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 de zile

**Paclitaxel/carboplatin saptamanal + trastuzumab**

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 8, 15

Carboplatin AUC 2 IV zilele 1, 8, 15

Se repeta la 28 de zile

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal

sau

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg ziua 1 la 21 de zile

**Trastuzumab + paclitaxel**

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 la 21 de zile

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 zile

sau

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 saptamanal

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal

**Trastuzumab + docetaxel**

Docetaxel 80–100 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 la 21 zile

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 zile

sau

Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 8, si 15 saptamanal

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal

**Trastuzumab cu Vinorelbine**

*Trastuzumab* 4mg/kg ziua 1, in prima saptamina, urmata de 2mg/kg saptaminal

sau

*Trastuzumab* 8mg/kg ziua 1, in prima saptamina, urmata de 6mg/kg la 3 saptamini.

*Vinorelbine* 25 mg/m<sup>2</sup>IV saptaminal

*20-35 mg/m<sup>2</sup> zilele 1 si 8 la 21 de zile*

*25-30mg/m<sup>2</sup> zilele 1, 8,15 la 28 de zile*

**Trastuzumab + Capecitabina**

*Trastuzumab* 4 mg/kg IV ziua 1 urmata de 2 mg/kg IV saptaminal sau 8 mg/kg IV ziua 1 urmata de 6 mg/kg la 3 saptamani plus

*Capecitabine* 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>PO X2/zi, zilele 1-14 la 3 saptamini

### **Lapatinib+ Capecitabine**

*Capecitabine* 1000 mg/m<sup>2</sup> PO X 2 /zi, zilele 1-14 plus

*Lapatinib* 1250 mg PO zilele 1-21

Se repeta la 3 saptamini

Un alt studiu la pacientele cu cancer de sân metastatic a arătat că lapatinib în combinație cu letrozol a crescut PFS fata de letrozol singur în subsetul de paciente cu cancer HER2 pozitiv.

### **Trastuzumab plus lapatinib**

*Trastuzumab* 4 mg/kg IV ziua 1 urmata de 2 mg/kg IV saptaminal sau 8 mg/kg IV ziua 1 urmata de 6 mg/kg la 3wk plus

*Lapatinib* 1000 mg PO zilnic

### **Neratinib + capecitabine**

Neratinib 240 mg PO zilnic in zilele 1–21

Capecitabine 750 mg/m<sup>2</sup> PO x 2 zilnic, zilele 1–14

Se repeta la 21 zile

### **Margetuximab-cmkb + capecitabine**

Margetuximab 15 mg/kg IV ziua 1

Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po x 2 zilnic, zilele 1–14

Se repeta la 21 de zile

### **Margetuximab-cmkb + eribulin**

Margetuximab 15 mg/kg IV ziua 1

Eribulin 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 si 8

Se repeta la 21 de zile

### **Margetuximab-cmkb + gemcitabine**

Margetuximab 15 mg/kg IV ziua 1

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 si 8

Se repeta la 21 de zile

### **Margetuximab-cmkb + vinorelbine**

Margetuximab 15 mg/kg IV ziua 1

Vinorelbine 25–30 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 si 8

Se repeta la 21 de zile

### **Agenti preferati la pacienti expusi la Trastuzumab**

Trastuzumab emtansina este un conjugat anticorp-medicament care încorporează anticorpul monoclonal trastuzumab și emtansină. KADCYLA este un anticorp anti HER2 și un conjugat inhibitor de microtubuli indicat ca monoterapie pentru

tratamentul pacientelor cu cancer de sân metastatic sau local avansat HER2-pozitiv care au primit anterior trastuzumab și un taxan separat sau în combinație.

Panelul NCCN a inclus T-DM1 ca una dintre primele opțiuni pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân metastatic HER2 pozitiv. TDM-1 ca terapie de primă linie ar trebui să fie luată în considerare numai la acei pacienți neadevătați pentru tratamentul preferat (Trastuzumab+Pertuzumab+Docetaxel).

Pertuzumab este activ la pacienți cu recidiva după prima linie cu trastuzumab.

Rezultatele unui studiu multicentric, cu un singur braț, faza a II-a arată că combinația de pertuzumab și trastuzumab este activă și bine tolerată la pacienții cu cancer de sân metastatic HER2 pozitiv care au progresat pe tratamentul cu trastuzumab anterior.

Conform Panelului NCCN, pentru pacienții cu evoluție a bolii după tratamentul pe bază de trastuzumab fără pertuzumab, poate fi luată în considerare a II-a linie de terapie care conține trastuzumab plus pertuzumab cu sau fără un agent citotoxic (cum ar fi vinorelina sau taxanul). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina idealul strategiei de secvențiere pentru terapia anti-HER2.

#### **Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel**

Pertuzumab 840mg IV ziua 1 (dozele ulterioare 420mg IV)

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 (dozele ulterioare 6 mg/kg)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1,

Se repeta la 3 săptămâni

Regimul de capecitabină plus lapatinib este, de asemenea, o opțiune pentru pacienți cu boală HER2 pozitivă în urma progresiei pe un regim care conține trastuzumab.

**Ado-trastuzumab (trastuzumab emtansine, T-DM 1)** : 3.6 mg/kg IV infuzie la 3 săptămâni ca singur agent la pacientele care au primit anterior trastuzumab și taxani fie separat fie în combinație.

Mai multe studii au demonstrat beneficiul continuării terapiei cu trastuzumab în urma evoluției bolii pe un regim care conține trastuzumab. Cu toate acestea, durata optimă a trastuzumab cu control pe termen lung al bolii nu este cunoscut.

#### **Capecitabine+ Lapatinib**

Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> PO X 2 /zi, zilele 1-14 plus

Lapatinib 1250 mg PO zilele 1-21

Se repeta la 3 săptămâni

#### **Lapatinib+Letrozol**

Lapatinib 1250 mg PO zilele 1-21 cu 7 zile pauză

Letrozol 2,5 mg/zi

#### **Trastuzumab + Capecitabina**

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmata de 2 mg/kg IV săptămânal sau 8 mg/kg IV ziua 1 urmata de 6 mg/kg la 3 săptămâni plus

Capecitabine 2500 mg/m<sup>2</sup>/zi în 2 administrări, zilele 1-14

Se repeta la 3 saptamini

### **Trastuzumab + vinorelbine**

Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 saptamanal sau zilele 1 si 8 la 21 de zile

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal  
sau

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 de zile

### **Trastuzumab + paclitaxel**

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 la 21 de zile

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 zile  
sau

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 saptamanal

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal

### **Trastuzumab + docetaxel**

Docetaxel 80–100 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1 la 21 zile

Trastuzumab 8 mg/kg IV ziua 1 urmat de 6 mg/kg IV la 21 zile

sau

Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 8, si 15 saptamanal

Trastuzumab 4 mg/kg IV ziua 1 urmat de 2 mg/kg IV saptamanal

### **Trastuzumab plus lapatinib**

*Trastuzumab* 4 mg/kg IV ziua 1 urmata de 2 mg/kg IV saptaminal sau 8 mg/kg IV ziua 1 urmata de 6 mg/kg la 3wk plus

*Lapatinib* 1000 mg PO zilnic

Datele de analiză ale supravietuirii generale(OS) au arătat că lapatinib plus trastuzumab a îmbunătățit supraviețuirea mediană cu 4,5 luni, cu OS mediana de 14 luni pentru terapia combinată și 9,5 luni pentru lapatinib singur.

Pe baza absenței datelor, panelul nu recomandă adăugarea chimioterapiei la combinația trastuzumab și lapatinib.

### **BOALA METASTATICA SAU RECURENTA HER2 NEU NEGATIVA**

*Regimuri preferate*

- Anthracycline
- Doxorubicin
- Lipozomal doxorubicin
- Taxani
- Paclitaxel
- Anti-metaboliti
- Capecitabine

- Gemcitabine
- inhibitori de Microtubuli
- Vinorelbine
- Eribulin

Inhibitori PARP (optiuni pentru pacienti cu HER2-negativ si mutatii germline BRCA1/2)

- Olaparib (categoria 1)
- Talazoparib (categoria 1)

Derivati de Platina(optiuni pentru pacienti cu tumori triplu-negative si mutatii germline BRCA1/2)

- Carboplatin
- Cisplatin

Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel (optiune pentru pacientii cu boala triplu negativa si PD-L1 pozitiva)

*Alte regimuri recomandate*

- Cyclophosphamida
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Epirubicin
- Ixabepilone

*Utile in anumite circumstante*

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab

### **Chimioterapia pentru boala metastatica**

Este indicata la pacientele cu boala refractara la hormonoterapie, pacientele cu receptori hormonal negativi, boala viscerală extinsa, pacientele cu boala rapid progresiva, criza viscerală. În contextul cancerului de san metastatic, criza viscerală este definită ca prezența de meningită carcinomatoasă sau metastaze leptomeningeale, metastaze hepatice semnificative, metastaze pulmonare limfangitice sau metastaze pulmonare voluminoase, insuficiență respiratorie și infiltrarea măduvei osoase; de obicei, atunci când determină insuficiență hepatocelulară, bilirubină crește în absența obstrucției extrahepatice, iar transaminazele cresc semnificativ.

Chimioterapia citostatică pentru cancerul de sân metastatic constă inițial în regimuri cu un singur chimioterapic. Polichimioterapia este în prezent considerată de primă linie în funcție de statusul de performanță al pacientului, datorită ratei de răspuns mai mare. Totuși în cazul unei boli în stadiu avansat, scopul în determinarea regimului de chimioterapie trebuie să fie supraviețuirea prelungită cu menținerea unei bune calități a vieții.

Când pacientul are simptome severe care necesită o ameliorare rapidă, polichimioterapia este preferată datorită ratei de răspuns crescute și debutului rapid al beneficiului clinic.

Trialurile clinice randomizate au arătat un avantaj de supraviețuire pentru utilizarea unei combinații de 2 droguri față de un singur agent, dar această practică nu este universal acceptată deoarece combinația de 2 droguri este mult mai toxică. O practică care se folosește din ce în ce mai mult este utilizarea unui agent chimioterapic cu un agent țintit altul decât terapia hormonală. Acești agenți țintiti adesea au răspunsuri foarte scăzute atunci când sunt administrate în monochimioterapie, dar ele aduc beneficii atunci când sunt administrate în asocieră cu agenți chimioterapici.

### **MONOCHIMIOTERAPIA**

Monoterapia secvențială este alegerea preferată pentru cancerul de sân metastatic HER 2 negativ. Polichimioterapia trebuie rezervată pentru pacientele cu progresie clinică rapidă, metastaze viscerale amenințătoare de viață sau nevoia pentru un control rapid al bolii sau simptomelor. La pacienții pretratați (adjuvant sau în situație metastatică) cu antracicline și taxani și care nu necesită polichimioterapie este de ales între *capecitabina*, *vinorelbine* sau *eribulin*. Se mai poate utiliza *gemcitabina*, *agenți de platină*, *taxani* și *antracicline lipozomale*. Deși taxanii pot fi utilizați în linia I a ei nu s-au dovedit superiori antraciclinelor.

La pacientele cu cancer de sân metastatic, cu mutație BRCA, triplu negativ, pretratate cu taxani și antracicline sau rezistente la terapia hormonală poate fi considerat un *regim pe bază de platină* dacă pacientul nu a fost inclus într-un trial clinic.

Paclitaxelul legat de albumină poate înlocui paclitaxel sau docetaxel din cauza necesității medicale (adică, reacție de hipersensibilitate). Dacă înlocuiește paclitaxel sau docetaxel săptămânal, atunci doza săptămânală de nab-paclitaxel nu trebuie să depășească 125 mg/m<sup>2</sup>.

Sunt preferați agenți unici secvențiali, dar combinațiile de chimioterapie pot fi utilizate la anumiți pacienți cu încărcatura tumorală crescută, boală care progresează rapid și criză viscerală.

La pacienții cu boală negativă HER2, se ia în considerare testarea BRCA1/2.

La pacienții cu TNBC, se evaluează biomarkerul PD-L1 pe celulele imune care infiltrază tumora pentru a identifica pacienții cel mai probabil să beneficieze de atezolizumab plus paclitaxel legat de albumină.

Studiile clinice randomizate în cancerul de sân metastatic documentează că adăugarea de bevacizumab la unii agenți de chimioterapie de primă sau a doua linie îmbunătățesc modest timpul de progresie și rata de răspuns, dar nu îmbunătățește supraviețuirea generală. Impactul în timpul până la progresie poate varia între agenții citotoxici și apare cel mai bine cu bevacizumab în combinație cu paclitaxel săptămânal.

Un biosimilar aprobat de FDA este un substitut adecvat pentru trastuzumab. Pacienții tratați anterior cu chimioterapie plus trastuzumab în absența pertuzumab în situație metastatică poate fi considerat pentru o linie de terapie, incluzând ambele trastuzumab plus pertuzumab în asociere cu sau fără terapie citotoxică (de ex vinorelbine sau taxane).

Trastuzumab administrat în asociere cu o antraciclină este asociat cu toxicitate cardiacă semnificativă. Utilizarea simultană a trastuzumab și pertuzumab cu antraciclină trebuie evitat.

Trastuzumab poate fi combinat în siguranță cu toți agenții non-antraciclină preferați și alți agenți singuri.

### **Doxorubicina**

*Doxorubicina* 60-75 mg/m<sup>2</sup> IV push(bolus)

Repetă la 3 săptămâni

Sau

*Doxorubicina* 20 mg/m<sup>2</sup> IV push(bolus)

Repetă săptămânal

### **Epirubicina**

*Epirubicina* 60 – 90 mg/m<sup>2</sup> IV push(bolus)

Repetă la 3 săptămâni

### **Doxorubicina lipozomala pegilata**

*Doxorubicina lipozomala pegilata* 50 mg/m<sup>2</sup> în 250-500 mL G 5% în 60 minute

Repetă la 4 săptămâni

sau

*Doxorubicina lipozomala pegilata* 20 mg/m<sup>2</sup> în 250 G 5%; în 60 minute

Repetă la 2 săptămâni

### **Paclitaxel**

*Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> IV în 500 mL SF în 3 ore, în line filter

Repetă la 3 săptămâni

sau

*Paclitaxel* 80 mg/m<sup>2</sup> IV în 500 mL SF în 3 ore

Repetă săptămânal.

### **Docetaxel**

*Docetaxel* 60-100 mg/m<sup>2</sup> IV in 250 mL SF sau G 5% in 1 h

Repeta la 21 de zile

*Docetaxel* 35 mg/m<sup>2</sup> IV in 250 mL SF sau G 5% in 1 h (foloseste echipament non-PVC )

Repeta saptaminal 6 saptamini cu pauza 2 saptamini

### **Capecitabina**

*Capecitabina* 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> X 2/zi P.O. dimineata si seara timp de 14 zile

Repeta la 3 saptamini

### **Gemcitabina**

*Gemcitabina* 800-1200 mg/m<sup>2</sup> /zi zilele 1, 8 si 15, IV in 250 mL SF in 30 min

Repeta la 4 saptamini

### **Vinorelbine**

*Vinorelbine* 25 mg/m<sup>2</sup> zilele 1, 8, 15 IV in 50 mL SF in 6 min, saptamanal

20-35 mg/m<sup>2</sup> ziua 1 si 8 la 21 de zile

25-30 mg/m<sup>2</sup> IV, zilele 1,8,15, repeta la 28 de zile

### **Eribulin**

*Eribulin* 1,4 mg/m<sup>2</sup> zilele 1, 8, direct IV in 3-5 minute sau IV in 250 ml SF in 60 minute

Repeta la 3 saptamini

**Derivati de Platina**(la pacientele cu boala triplu negativa sau mutatii BRCA1/2)

Carboplatin AUC 6 IV la 21-28 de zile sau

Cisplatin 75 mg IV la 21 de zile

### **Atezolizumab +nabpaclitaxel(la pacientele cu PD-L1 pozitiv)**

Atezolizumab 840mgIV in zilele 1 si 8

Nabpaclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV in zilele 1,8 si 15

Repeta la 28 de zile

### **Ixabepilone**

40 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repeta la 21 de zile

### **Sacituzumab govitecan-hziy (pentru TNBC)**

10 mg/kg IV in zilele 1 si 8

Se repeta la 21 de zile

## **POLICHIMIOTERAPIA LA PACIENTII HER2 NEGATIVI**

### **AC(ciclofosfamida plus doxorubicina) X 4 cicluri**

Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> zi in ziua 1

Repetă la 21 de zile

### **EC(ciclofosfamida plus Epirubicina) X 8 cicluri**

Epirubicina(Farmarubicina) 75 mg/m<sup>2</sup> IV push(bolus), ziua 1

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1 IV in 100 – 250 mL NS sau G 5% in 20 min-1 ora

Repetă la 21 zile

### **Gemcitabina plus carboplatin**

Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> IV in ziua 1 si 8

Carboplatin AUC 2 IV ziua 1 si 8

Repetă la 21 zile

### **CMF**

Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> zi in ziua 1-14, PO

5 Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV push(bolus), ziua 1 si 8,

Metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> IV in ziua 1 si 8

Repetă la 4 săptămâni

### **Docetaxel plus capecitabina**

Capecitabina 950 mg/m<sup>2</sup> X 2 /zi PO dimineata si seara timp de 14 zile

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1, in 250 mL SF sau G 5% in 1 h (foloseste echipament non-PVC ) + factor de crestere

Repetă la 3 săptămâni

### **Paclitaxel plus Gemcitabina**

Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> zilele 1 si 8 IV in 250 mL SF in 30 min

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV in 500 mL SF in 3 ore

Repetă la 21 zile

### **Paclitaxel/carboplatin**

Carboplatin AUC 6 IV ziua 1

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1

Se repetă la 21 de zile

### **Paclitaxel/carboplatin saptamanal**

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 8, 15

Carboplatin AUC 2 IV zilele 1, 8, 15

Se repetă la 28 de zile

### **Gemcitabine/carboplatin**

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> in zilele 1 si 8

Carboplatin AUC 2 IV in zilele 1 si 8

Se repetă la fiecare 21 de zile

## **TERAPIA TINTITA ADITIONALA SI TESTAREA BIOMARKERILOR ASOCIATI PENTRU BOALA METASTATICA SAU RECURENTA**

**Se recomanda** evaluarea *mutațiilor germinale BRCA1/2* la toți pacienții cu cancer mamar recurent sau metastatic pentru a identifica candidații la terapia cu inhibitori PARP.

Aproximativ 5% din toți pacienții cu cancer de sân poartă mutații ale genei de susceptibilitate pentru cancerul de sân (BRCA) și ratele acestor mutații sunt mai mari în rândul celor cu boală HER2-negativă.

Inhibitorii PARP aprobați de FDA – olaparib și talazoparib sunt incluși ca, opțiuni preferate de categoria 1 pentru cei cu mutații germinale BRCA1 / 2. Grupul NCCN recomandă evaluarea mutațiilor germinale BRCA1/2 la toți pacienții cu cancer mamar recurent sau metastatic pentru a identifica candidații la terapia cu inhibitori PARP.

În timp ce olaparibul și talazoparibul sunt indicați de FDA în boala HER2-negativă, panelul NCCN susține utilizarea în orice subtip de cancer mamar asociat cu o mutație a liniei germinale BRCA1 sau BRCA2.

*Pentru cancerul de sân HR-pozitiv/HER2-negativ*, se recomanda evaluarea *mutațiilor PIK3CA* din tumoră sau biopsie lichidă pentru a identifica candidații pentru *alpelisib plus fulvestrant*. Testarea mutației PIK3CA se poate face pe țesutul tumoral sau ADNct din sângele periferic (biopsie lichidă). Dacă biopsia lichidă este negativă, se recomandă testarea țesutului tumoral.

*Pentru TNBC*, se recomanda evaluarea nivelului *de expresie PD-L1* pe celulele imune care infiltrază tumora pentru a identifica candidații pentru atezolizumab plus nab-paclitaxel (*necesita PD-L1 >1%*). Atezolizumab plus paclitaxel legat de albumină este inclus ca opțiune preferată pentru cei cu cancer de sân triplu negativ avansat cu expresie PD-L1 în  $\geq 1\%$  în celule imune care infiltrază tumora.

*Larotrectinib și entrectinib* sunt indicate pentru tratamentul tumorilor solide care au o *fuziune a genei NTRK* fără o mutație de rezistență dobândită cunoscută și nu au tratamente alternative satisfăcătoare sau care au progresat după tratament.

*Pembrolizumab* este indicat pentru tratamentul pacienților cu tumori solide nerezecate sau metastazate, cu *instabilitate microsatelitică (MSI-H)* sau cu *deficiențe de reparare neadecvate a ADN(dMMR)* care au progresat după tratament anterior și care nu au opțiuni alternative de tratament satisfăcătoare.

*Pembrolizumab* este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân nerezecabil sau metastatic, instabilitate microsatelitară ridicată (MSI-H) sau deficit de reparare a nepotririilor AND (dMMR) sau tumori TMB-H care au progresat în urma tratamentului anterior și care nu au opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare.

*Dostarlimab-gxly* este indicat la pacienții adulți cu tumori nerezecabile sau metastatice cu MSI-H/dMMR care au progresat pe sau după tratament anterior și care nu au opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare.

Dacă există progresie a bolii în timpul utilizării unui inhibitor PD-1/Inhibitor PD-L1, nu există date care să susțină o linie suplimentară de terapie cu un alt inhibitor PD-1/PD-L1.

### Terapie Tintita Aditionala in boala Recurenta sau Metastatica

Subtip	Biomarker	Detectie	Agenti aprobati de FDA	Categoria de evidenta	Categorie de preferinta
Orice	Mutatie BRCA 1 BRCA 2	Secventiere germline	Olaparib	Categoria 1	Preferat
			Talazoparib	Categoria 1	Preferat
RH + HER2 –	Mutatie PIK3CA	PCR	Alpesilib+ Fulvestrant	Categoria 1	Preferat in linia 2-a sau ulterioara
RH – HER2- (TNBC)	PD-L1 cu CPS >10% pe celule imune din tumora	IHC	Pembrolizumab + CHT(paclitaxel sau gemcitabina si carboplatin)	Categoria 1	Preferat
Orice	Fuziune NTRK	FISH, PCR, NGS	Larotrectinib	Categoria 2A	In anumite circumstante
			Entrectinib	Categoria 2A	
Orice	MSI-H/ dMMR	IHC, PCR	Pembrolizumab	Categoria 2A	In anumite circumstante

			Dostarlimab-gxly		
Orice	TMB-H( $\geq$ 10 mut/mb)	NGS	Pembrolizumab	Categoria 2A	In anumite circumstante

Regimuri preferate

**1. Olaparib tablete** la paciente cu BRCA 1 Pozitiv

300 mg PO X2/zi, zilnic

Se repeta la 28 de zile

**2. Talazoparib tablete** la paciente cu BRCA 2 pozitiv

1 mg PO/zi, zilnic

Se repeta la 28 de zile

**3. Alpelisib + fulvestrant la paciente cu** mutatie PIK3CA in linia a IIa

Alpelisib 300 mg PO zilnic, zilele 1–28;

Fulvestrant 500 mg IM in zilele 1 si 15

Repete la 28 de zile 1 ciclu

urmat de

Alpelisib 300 mg PO zilnic, zilele 1–28;

Fulvestrant 500 mg IM ziua 1

repete la 28 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**4. Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel la paciente cu RH negativi,**

**Her2 Negative si PD-L 1 > 1%**

Atezolizumab 840 mg IV in zilele 1 si 15

Albumin-bound paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV in zilele 1, 8, 15

Repete la 28 de zile

**5. Larotrectinib** la paciente cu fuziune NTRK

100 mg PO X2/zi, zilele 1–28

Repete la 28 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**6. Entrectinib** la paciente cu fuziune NTRK

600 mg PO, zilnic, zilele 1–28

Repete la 28 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**7. Pembrolizumab la paciente cu MSI-H/ dMMR**

200 mg IV, ziua 1, la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila sau 24 de luni

400 mg IV, ziua 1, la 6 saptamani pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila sau 24 de luni

Fuziunile genetice ale receptorului kinazei neurotrofice ale tropomiozinei (NTRK) sunt observate în câteva tipuri rare de cancer, cum ar fi carcinomul secretor al sânului sau glanda salivară și fibrosarcomul infantil și rareori în unele tipuri de cancer obișnuite, cum ar fi melanomul, gliomul și carcinoamele tiroidei, plămânului și colonului.

Fuziunile NTRK sunt identificate prin FISH, NGS sau PCR.

*Larotrectinib* și *entrectinib* sunt doi inhibitori NTRK aprobați de FDA din SUA pentru tratamentul tumorilor solide care au o fuziune genică NTRK fără o mutație de rezistență dobândită cunoscută și care nu au tratamente alternative satisfăcătoare sau care au progresat după tratament. Dacă pacientul cu cancer de sân recurent/stadiul IV prezintă o tumoră cu fuziune NTRK, tratamentul cu un inhibitor NTRK este o opțiune dacă nu există tratamente alternative satisfăcătoare sau care au progresat după tratament.

*Pembrolizumab* este aprobat de FDA din SUA pentru tratamentul pacienților cu boala nerezecabilă sau metastatică cu instabilitate microsatelitică (MSI-H) sau tumori solide cu reparare neadecvată a deficienței ADN (dMMR) care au progresat după tratamentul anterior și care nu au opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare. Pembrolizumab a demonstrat activitate antitumorală la pacienții puternic pre-tratați cu cancer de sân metastatic și cu încărcatura mare a mutațiilor tumorale (mai mare mai mare sau egal cu 9 mutații/megabază) determinate de testele disponibile. Dacă pacientul cu cancer mamar recurent / stadiul IV prezintă o tumoră cu mutație MSI-H / d MMR, a cărei boală a progresat în urma tratamentelor anterioare și nu există opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare, tratamentul cu pembrolizumab este o opțiune.

## **CANCERUL DE SÂN TRIPLU NEGATIV (TNBC)**

Cancerul de sân triplu negativ (TNBC) nu are expresia celor trei biomarkeri cei mai frecvent evaluați (receptorul de estrogen [ER], receptorul de progesteron [PR] și proteina receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman [HER2]).

TNBC sunt de obicei de grad mai mare și sunt mai susceptibile de a fi diagnosticate clinic decât mamografic fata de cancerurile cu RE-pozitive.

În timp ce fenotipul clinic triplu negativ este heterogen, subtipul molecular de tip bazal cuprinde o proporție mare, în special pentru cancerul de sân asociat cu gena de susceptibilitate la cancerul de sân 1 (BRCA1).

### *Boala non-metastatică*

Principiile care se aplică tratamentului chirurgical și utilizării radioterapiei în cancerul de sân, precum și abordarea de tratament sistemic atât în mediul neoadjuvant, cât și în cel adjuvant, sunt similare în TNBC și alte subtipuri HER2-negative.

Pentru pacienții cu TNBC și cu dimensiunea tumorii > 0,5 cm, sau ganglioni implicați patologic (indiferent de dimensiunea tumorii), se recomandă chimioterapia, să fie administrată fie în cadru adjuvant, fie neoadjuvant. Riscul de recidivă crește pe un continuum, astfel încât tumorile mai mari au șanse mai mari de a obține beneficii din chimioterapie decât cele mai mici. În general, pacienții cu tumori de 1 până la 5 mm nu au nevoie de chimioterapie având în vedere că un mic beneficiu nu poate fi exclus.

Pentru majoritatea pacienților cărora li se administrează chimioterapie pentru TNBC nemetastatic, se recomanda o combinație pe bază de antraciclină și taxani, cum ar fi doxorubicină și ciclofosamidă cu o doză densă, urmate de paclitaxel (AC-T), mai degrabă decât o combinație non-antraciclină. Deși niciun regim nu s-a dovedit a fi superior AC-T, regimul fără antracicline docetaxel și ciclofosamidă (TC) este o alternativă adecvată pentru pacienții care au indicații pentru chimioterapie, dar au boală cu risc mai scăzut.

Pentru pacienții care au finalizat un curs complet de tratament neoadjuvant, chimioterapia suplimentară în cadru adjuvant pentru cei cu boală reziduală constă în *Capecitabina 6-8 cicluri sau Olaparib la pacientele cu BRCA1/2 pozitiv.*

### **Boala metastatică**

În situația metastatică, chimioterapia combinată poate fi adecvată pentru cei cu boală viscerală extinsă sau rapid progresivă, la care se consideră că șansa mai mare de răspuns depășește riscurile mai mari de toxicitate. Cu toate acestea, nu există date prospective care să arate că chimioterapia combinată îmbunătățește supraviețuirea globală (OS) în comparație cu chimioterapia citotoxică secvențială cu un singur agent.

În situația TNBC metastatic, pentru cei care nu sunt în criză viscerală, terapia depinde de istoricul de tratament anterior, de expresia ligandului 1 al morții celulare programate (PD-L1) și de starea mutației BRCA în linia germinativă (algoritmul 1).

**Pentru TNBC PD-L1-pozitiv** (la pacienții BRCA de tip sălbatic, precum și la purtătorii BRCA de linie germinativă naivi la chimioterapie), se sugerează combinarea unui inhibitor al punctului de control imun și chimioterapie ca tratament inițial pentru boala metastatică, mai degrabă decât un singur agent chimioterapie. *Pembrolizumab* este aprobat în asociere cu chimioterapie pentru pacienții cu TNBC metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat  $\geq 10$ . Inhibitorul punctului de control atezolizumab poate fi utilizat ca alternativă, în combinație cu nabpaclitaxel în TNBC avansat cu PD-L1  $\geq 1\%$ , dar nu are aprobare de reglementare.

**Pentru TNBC PD-L1-negativ** (la pacienții cu BRCA de tip sălbatic, precum și la purtătorii BRCA naivi la chimioterapie), chimioterapia cu agent unic rămâne

opțiunea de tratament inițială preferată. Pembrolizumab este o opțiune ulterioară adecvată pentru cei ale căror tumori au fie o încărcatura mutațională tumorală mare (TMB), fie au instabilitate ridicată a microsateleților sau deficit de reparare a nepotrivirii AND (dMMR).

**Pentru purtătorii BRCA cu expunere anterioară la chimioterapie** în cadru neoadjuvant/adjuvant, se sugerează un inhibitor al poli (ADP-riboză) polimerazei (PARP) ca tratament inițial pentru boala metastatică, deși chimioterapia este, de asemenea, acceptabilă, în special la cei cu boală PD-L1-pozitivă, la care chimioterapia plus un inhibitor al punctului de control imun reprezintă o alternativă adecvată.

*Sacituzumab govitecan* este un conjugat anticorp-medicament care vizează Trop-2 pentru eliberarea selectivă a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului și este o opțiune pentru pacienții cu TNBC metastatic care au primit cel puțin două terapii anterioare, din care una a fost pentru boala metastatică.

## **TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORII PRIMARE ÎN STADIUL IV DE NOVO**

Abordarea tratamentului primar recomandat de NCCN pentru femeile cu cancer de san metastatic si tumora primara intacta este terapia sistemică, cu luarea în considerare a chirurgiei după terapia sistemică inițială, pentru acele femei care necesită paliatia simptomelor sau cu complicatii iminente, cum ar fi ulceratii ale pielii, sângerări, tumori conopidiforme si durere.

În general, astfel de intervenții chirurgicale ar trebui să fie efectuate doar în cazul în care poate fi obtinuta eliminarea completa locală a tumorii si în cazul în care alte sedii de boala nu pun viata in pericol imediat.

Alternativ, radioterapia poate fi considerată ca o opțiune fata de intervenția chirurgicală. De multe ori astfel de intervenții chirurgicale necesită o colaborare între chirurgul toracic și chirurgul plastician pentru a asigura un control optim al tumorii și închiderea plagii operatorii.

Valoarea reală a eliminării tumorii primare la pacientele cu cancer de san stadiul IV de novo este in prezent necunoscuta. Cu toate acestea, aceasta poate fi considerată la paciente selectate. De notat, unele studii sugerează că o intervenție chirurgicală este valoroasa doar dacă se efectueaza cu aceeași atenție la detalii (de exemplu, obtinerea de margini chirurgicale libere de boala si abordarea bolii dîn axilă) ca si la pacientele cu boala in stadiu incipient

O meta-analiză a 15 publicații, publicata în 2012 a consolidat ideea că tratamentul chirurgical al tumorii primare pare să fie un factor independent de supravietuire imbunatatita in analiza multivariată din studii individuale.

Se pare ca numai un subgrup limitat de paciente cu metastaze osoase solitare p re să profita de o interventie chirurgicala, in timp ce pacientele cu multiple metastaze viscerale au aratat un prognostic mai prost prin interventia chirurgicale inițială. Cu toate acestea, aceste studii au fost mici, a avut un follow-up pe termen scurt. Mai multe studii și o mai bună selecție a pacienților sunt necesare pentru a rezolva această întrebare. Chirurgia tumorii primare nu ar trebui să fie oferita ca o practică de rutină, dar poate fi discutata pentru fiecare caz în parte și oferita la pacientii selectati. S-a aratat că tratamentul chirurgical al tumorii primare la femeile care se prezinta cu boala stadiul IV nu produce o creștere în supraviețuirea generala(OS).

Chirurgia, radioterapia, chimioterapia sistematica sau regionala (de exemplu, metotrexat intratecal) pot fi indicate după cum este necesar pentru diferitele localizari metastatice, cum ar fi metastaze cerebrale, boala leptomeningeala, coroidiana, efuziune pleurală, efuziune pericardică, obstrucție biliară, obstrucție ureterala, fracturi patologice iminente, compresia maduvei, durere osoasa localizata, sau boala țesutului moale.

### **Tratamentul metastazelor hepatice**

Deoarece nu există date randomizate in sprijinirea efectului terapiei locale pe supraviețuire, fiecare pacienta trebuie să fie informata cu privire la acest lucru în momentul discutarii unui potențial tratament local. Terapia locală ar trebui să fie propusa doar în cazuri foarte selectate cu status de performanță bun, cu implicarea limitata a ficatului, sa nu existe leziuni extrahepatice si după ce terapia sistemică adecvata a controlat boala. În prezent, nu există date pentru a selecta cea mai bună tehnică pentru un anumit pacient(chirurgie, RT stereotactica, CHT intrahepatica sau altele).

**Efuziunile pleurale maligne** necesita tratament sistemic cu /fără tratament local. Toracocenteza diagnostica trebuie efectuată dacă este posibil si daca acest lucru va schimba tratamentul. Rezultate fals negative sunt comune. Drenajul este recomandat la pacientele cu revarsat pleural semnificativ simptomatic clinic. Utilizarea unui cateter intrapleural sau administrarea intrapleurala de talc sau medicamente (de exemplu bleomicina, modificatori ai răspunsului biologic) pot fi de ajutor.

### **Recidivele peretelui toracic si regionale (ganglionare)**

Din cauza riscului ridicat de metastaze concomitente, pacientii cu recidiva la nivelul peretelui toracic sau regional (ganglionar) ar trebui să se supună restadiularii complete, incluzand evaluarea toracelui, abdomenului si oaselor. Recidivele peretelui toracic si recurente regionale ar trebui să fie tratate prin excizie chirurgicala când este posibil, cu un risc limitat de morbiditate. Radioterapia locoregionala este indicata pentru pacientii care nu au fost iradiati anterior.

Pentru pacienții iradiati anterior, re-iradierea întregului perete toracic sau unei parti din peretele toracic poate fi luata în considerare în anumite cazuri.

În plus față de terapia locală (chirurgia și/sau RT), în absența metastazelor la distanță, utilizarea terapiei sistemice (CT, HT și / sau terapie anti-HER-2) ar trebui să fie luate în considerare.

CT după prima recidiva locală sau regională îmbunătățește rezultatele pe termen lung în primul rând la paciențele cu boala ER negativă. Hormonoterapia (HT) în acest cadru, pe termen lung, îmbunătățește rezultatele pentru paciențele cu boala ER-pozitivă. Alegerea tratamentului sistemic depinde de biologia tumorii, tratamentele anterioare, intervalul liber de boala și cauze legate de pacient (comorbidități, preferințe, etc.).

La pacienții cu boală care nu este adecvată la tratament radical local, se recomandă alegerea unei terapii sistemice paliative recomandată pentru cancerul de sân metastatic.

**Aditia hipertermiei la iradiere** pentru recurențele/metastazele localizate este o recomandare de categoria 3. S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a răspunsului tumoral local și o mai mare durată a controlului local prin aditia hipertermiei la radioterapie, comparativ cu radioterapia singură. Nu există diferențe în supraviețuirea generală (OS).

Se recomandă ca utilizarea hipertermiei să se limiteze la tratamentul în centre cu formare, expertiză și echipamente adecvate.

### ***Controlul Fertilității și Nașterii***

– Toate paciențele în premenopauză trebuie să fie informate cu privire la impactul potențial al chimioterapiei asupra fertilității și întrebate despre dorința lor de potențiale sarcini viitoare. Paciențele care doresc sarcini viitoare ar trebui să fie trimise la specialiști în fertilitate înainte de chimioterapie și /sau terapia endocrină, pentru a discuta opțiunile bazate pe specificul pacientului, stadiul bolii 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 își revin menstruația 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 fertilității după chimioterapie.

– Paciențele nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu radioterapie, chimioterapie sau terapiei endocrine.

– Cu toate că datele sunt limitate, controlul nașterilor pe bază de hormoni este descurajată, indiferent de statusul receptorilor hormoni 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 ovariană cu terapia agonista de GnRH administrată în timpul chimioterapiei adjuvante la femeile aflate în premenopauză cu tumori cu RE negativi poate prezerva funcția ovariană și diminua probabilitatea amenoreei induse de chimioterapie.
- Alăptarea la sân, după tratamentul cancerului de sân care conservă sânul, nu este contraindicată. Cu toate acestea, cantitatea și calitatea laptei 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 endocrină nu este recomandată.
- 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.

## **PROGNOSTIC**

### *I. Factori prognostici legați de tumora*

Prognosticul este în funcție de mărimea tumorală, invazia ganglionară axilară și prezența sau absența receptorilor hormonali.

La pacientele fără invazie ganglionară factorii prognostici nefavorabili sunt:

- gradul histologic G3,
- absența receptorilor hormonali,
- procent mare de celule în fază S și aneuploidia la flow citometrie,
- procent mare al celulelor Ki 67 pozitive (>20%).

*1. Stadiul bolii. Supraviețuirea la 5 ani în funcție de stadiul bolii. Cu cât stadiul este mai avansat cu atât supraviețuirea este mai mică: std. 0 > SV la 5 ani este 95%, std. I- SV la 5 ani este 95%, std. II A- SV la 5 ani este 85%, std. II B- SV la 5 ani este 70%, std. III A – SV la 5 ani este 52%, std. III B- SV la 5 ani este 50%, std. IV- SV la 5 ani este 17%.*

*2. Numărul ganglionilor invadati. Statusul ganglionilor limfatici axilari este cel mai important factor pronostic în cancerul invaziv al sanului. O disecție ganglionară adecvată conține de obicei 10 ganglioni limfatici. Aproximativ 70% din pacientele cu ganglioni axilari pozitivi vor dezvolta metastaze în următorii 10 ani, comparativ cu 20-30% din pacientele cu ganglioni axilari negativi.*

*Cu cât numărul ganglionilor invadati este mai mare cu atât rata supraviețuirii scade, iar rata recidivelor crește. Pacientele cu o singură micrometastază (pN1mi) mai mică de 2mm au același prognostic ca și pacientele cu ganglioni negativi.*

Ganglioni invadati	S.V. la 10 ani	Rata recidivelor la 10 ani
0 ganglioni	65%	20%
4-10 ganglioni	40%	47%



*Genul* Initial s-a considerat ca prognosticul este mai grav la barbati decit la femei si aceasta deoarece diagnosticul bolii la barbati se face intr-un stadiu mai avansat ca la femei. In fapt prognosticul cancerului de san este similar la femei si la barbati pentru acelasi stadiu.

### **Supravietuirea in functie de stadiul pTNM:**

Std.	S.V. la 5 ani	S.V. la 10 ani
0	> 98%	~ 90%
I	95%	65%
II A	85%	55%
II B	70%	45%
III A	52%	40%
c III B	50%	20%
c IV	17%	2%

### **URMARIREA PACIENTILOR (FOLLOW-UP)**

Obiectivele follow-up sunt:

- de a detecta incipient recidivele locale sau cancerul de san contralateral
- pentru a evalua si trata complicatiile legate de terapie (cum ar fi simptomele menopauzei, osteoporoza si al doilea cancer ).
- pentru a motiva pacientele sa continue cu terapie endocrina(TE)
- pentru a oferi sprijin psihologic si informatii asa incat pacientele sa revina la o viata normala dupa cancerul de san.

### **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 predispozitie genetica sau familiala. Ultrasonografia poate fi luata în considerare și în urmarirea 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 si 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 contraindicata.*

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 includa 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. Paciente 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 in tratament cu tamoxifen: evaluare anuală ginecologica în cazul în care uterul este prezent.

-pacientele in 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 recomanda utilizarea de estrogen, progesteron sau modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen pentru tratarea osteoporozei sau osteopeniei la femeile cu cancer de san.

Utilizarea unui bifosfonat sau denosumab este acceptabila pentru a menține sau pentru a îmbunătăți densitatea minerală osoasă. Durata optima 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 minerala osoasa, răspunsul la terapie și factorii de risc pentru pierderea continua de masa osoasa 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 aderării la tratamentul adjuvant endocrin.

– Dovezile sugereaza ca stilul de viata activ, dieta sanatoasa, consumul limitat de alcool, precum și realizarea și menținerea unei greutate corporale ideale (IMC 20-25) poate conduce la rezultate optime in cancerul de san.

### **Principii de Monitorizare a Bolii Metastatice(stadiul IV)**

Monitorizarea simptomelor și a incarcaturii tumorale in timpul tratamentului cancerului de san metastatic este importanta pentru a determina dacă tratamentul furnizeaza 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 imagistica si biomarkeri de sange acolo unde este cazul. Rezultatele monitorizării sunt clasificate ca răspuns/răspuns continuu la tratament, boala stabila, incertitudine în ceea ce privește starea bolii si 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 datorita terapiei inefficiente fie rezistenței dobândite a bolii la un tratament aplicat. Progresia bolii poate fi identificata 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 indica progresia bolii includ:*

– agravarea simptomelor, cum ar fi durerea sau dispnee

– dovada de agravare a bolii, sau boala noua 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 imagistica functionala (de exemplu, scanare osoasă, PET/CT scan)
- markeri tumorali în creștere (de exemplu, CEA, CA15-3)

Creșterea markerilor tumorali (de exemplu, CEA, CA15-3) poate indica progresia tumorală, dar poate fi observată și în situație de boală responsivă la tratament. O creștere izolată a markerilor tumorali ar trebui să fie foarte rar folosită pentru a declara progresia bolii. Modificările în leziunile osoase sunt adesea dificil de evaluat pe imagistica în secțiune transversală sau scanare osoasă. Din aceste motive, simptomele pacientului și markeri tumorali serici pot fi mai utili la pacienții cu boala metastatică-dominant osoasă.

#### **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 ineficiente, utilizarea resurselor și de a determina costul.

Reevaluarea activității bolii trebuie efectuată la pacienții 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 pacienții pe terapie endocrină.

CT torace/abdomen/pelvis se efectuează inițial, apoi după 2-4 curenți de chimioterapie și la 2-6 luni la pacienții pe terapie endocrină.

Scintigrafie osoasă se recomandă inițial, apoi după 4 cicluri de chimioterapie și după 4-6 luni la pacienții pe terapie endocrină.

PET/CT este opțională la diagnosticul inițial și nu se recomandă ca monitorizare.

Markerii tumorali se recomandă opțional.

La pacienții cu boala stabilă pe termen lung, frecvența monitorizării poate fi redusă.

## **CANCERUL MAMAR TRIPLU NEGATIV (ER/PR NEGATIV, HER2-NEGATIV)**

Cancerul de sân triplu negativ (TNBC) este un termen care a fost aplicat în trecut cancerelor care nu au expresia receptorului de estrogen (ER), receptorului de progesteron (PR) și receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2). TNBC tinde să se comporte mai agresiv decât alte tipuri de cancer de sân. Spre deosebire de alte subtipuri de cancer de sân (de exemplu, subtipuri ER-pozitive, HER2-pozitive), nu există tratamente țintite aprobate disponibile, deși imunoterapia (în combinație cu chimioterapie) este disponibilă pentru cei cu TNBC avansat care exprimă ligandul 1 al morții celulare programate (PD). -L1). Se consideră că „triplu-negativ” înseamnă cancerule care au <1% expresie a ER și PR determinată prin imunohistochimie (IHC) și care sunt, HER2 negative [fie 0 - 1+ prin IHC, fie IHC 2+ și hibridizare in situ fluorescentă (FISH) negative (neamplificate)].

### **Epidemiologie**

TNBC reprezintă aproximativ 15% dintre cancerule de sân diagnosticate la nivel mondial, ceea ce reprezintă aproape 200.000 de cazuri în fiecare an. În comparație cu cancerul de sân cu receptori hormonalți pozitivi, TNBC este mai frecvent diagnosticat la femeile sub 40 de ani.

*Factorii de risc asociați cu diagnosticul de TNBC includ:*

- *Starea pozitivă a mutației BRCA* – până la 20% dintre pacienții cu TNBC poartă o mutație a genei de susceptibilitate a cancerului de sân (BRCA), în special în BRCA1. În schimb, mai puțin de 6% din toate cancerule de sân sunt asociate cu o mutație BRCA. Având în vedere această constatare, oricărui pacient cu boală triplu negativă ar trebui să i se ofere testarea liniei germinale BRCA. În plus, orice pacient cu vârsta de 60 de ani sau mai tânăr cu TNBC ar trebui să fie supus testării liniei germinale BRCA.

*Rasa/etnie* – Mai multe studii pe populație au descoperit că femeile afro-americane au un risc mai mare de TNBC în comparație cu femeile albe.

*Starea de premenopauză* – Starea de premenopauză a fost asociată cu o incidență crescută a diagnosticului de TNBC în comparație cu starea de postmenopauză. Ca și în cazul femeilor afro-americane, femeile aflate în premenopauză pot avea frecvent boală ER-pozitivă și/sau HER2-pozitivă, iar testarea tumorilor lor pentru acești markeri este esențială.

*Alți factori* – Studiile au sugerat relații între alți factori precum obezitatea și o vârstă fragedă a primei sarcini cu un risc crescut de TNBC, în timp ce alăptarea și paritatea pot fi asociate cu riscuri mai mici. Cu toate acestea, acești factori sunt mai puțin bine validați și rareori iau în considerare considerațiile clinice.

### **Caracteristici patologice**

TNBC este de obicei de grad înalt, iar histologia cea mai frecventă este carcinomul ductal infiltrant, deși un subtip histologic rar, carcinomul medular, este în general triplu negativ.

Un subgrup mai puțin frecvent de TNBC este definit histopatologic ca metaplazic. Cu toate acestea, acesta este un grup divers de tipuri de cancer, de la natură scuamoasă la stromală.

Prin definiție, TNBC nu are expresia imunohistochimică (IHC) a ER, PR și HER2.

### **Clasificarea moleculară a TNBC**

Fenotipul clinic triplu negativ cuprinde în cea mai mare parte subtipul molecular de tip bazal, deși cancerurile de sân triple negative și bazale nu sunt sinonime și există o eterogenitate substanțială în TNBC.

Cancerul de sân bazal este caracterizat prin expresia genomică a „clusterului bazal”, un grup unic de gene care include receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR, numit și HER1), citocheratinele bazale 5/6, c-Kit, clusterul de proliferare și expresia scăzută a genelor legate de receptorul hormonal și HER2. Subtipurile suplimentare care au fost caracterizate includ subtipurile cu conținut scăzut de claudină și subtipurile bogate în interferon.

Analiza expresiei genelor a arătat, de asemenea, că gena supresoare tumorală p53 (TP53) și câteva gene de reparare a ADN-ului, în special genele de susceptibilitate la cancerul de sân (BRCA), sunt fie mutante, fie exprimate aberant în TNBC.

Aceste caracteristici moleculare pot avea implicații pentru sensibilitatea chimioterapiei la platină și alți agenți care lezează direct ADN-ului.

## **Diagnostic și Stadializare**

### **Diagnostic**

Se consideră că „triplu negativ” înseamnă cancerurile care au <1% expresie a ER și PR, așa cum este determinată de imunohistochimie (IHC), și care sunt fie 0 la 1+ prin IHC, fie IHC 2+ și testarea FISH (fluorescență in situ hibridizare) negativă (neamplificată).

Testarea receptorilor și limitele utilizate pentru a determina stările ER, PR și HER2 au fost dezvoltate pentru a determina șansele de răspuns la terapia endocrină și, respectiv HER2. Ele nu au fost dezvoltate pentru a distinge un subtip biologic distinct de cancer de sân, cum ar fi fenotipul „triplu negativ”.

Acest grup este heterogen din punct de vedere molecular, incluzând atât subtipurile luminale cât și cele neluminale.

### **Stadializarea**

Stadializarea clinică a cancerului de sân este identică pentru toate subtipurile de cancer de sân, utilizând sistemul de stadializare a cancerului de sân al Comitetului Mixt American pentru Cancer și Uniunea Internațională pentru Controlul Cancerului (AJCC-UICC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)

## **Evaluare genetica**

Testarea BRCA Având în vedere asocierea anumitor mutații ale genei de susceptibilitate a cancerului de sân 1 (BRCA1) cu TNBC, se recomandă ca femeile diagnosticate la 60 de ani sau mai tinere cu un TNBC localizat sau cele de orice vârstă cu TNBC metastatic să fie supuse testării mutației BRCA, indiferent de antecedentele familiale. Pentru cei cu boală metastatică, rezultatele testării BRCA au implicații terapeutice.

## **TRATAMENT**

### **BOALA NONMETASTATICĂ**

Opțiunile de chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă pentru pacienții cu TNBC sunt similare cu abordările utilizate în alte fenotipuri de cancer de sân. Principiile pentru managementul chirurgical și opțiunile de radioterapie pentru cancerul de sân sunt, de asemenea, aplicate într-un mod similar pentru subtipurile de cancer de sân.

#### **Tratamentul tumorilor > 0,5 cm**

Chimioterapia Chimioterapia este recomandată femeilor cu TNBC > 0,5 cm sau cu TNBC cu ganglioni pozitivi (indiferent de dimensiunea tumorii). Acești pacienți au un risc mai mare de recidivă în comparație cu alte fenotipuri de cancer de sân și nu sunt candidați pentru alte forme de terapie țintită (de exemplu, tratamentul direcționat HER2 sau terapia endocrină).

Administrarea neoadjuvantă versus adjuvantă Chimioterapia neoadjuvantă este abordarea preferată la pacienții cu cancer de sân avansat local sau pentru cei care nu sunt candidați pentru sau este puțin probabil să aibă un rezultat cosmetic bun cu conservarea sânilor. Pentru pacienții cărora li se administrează CHT neoadjuvantă răspunsul patologic complet este asociat cu îmbunătățirea supraviețuirii fără boală (DFS). În plus, pacienților cu TNBC mai mici (de exemplu, T1c) li se poate oferi terapie neoadjuvantă, în special dacă ar putea fi candidați pentru tratamente suplimentare în cadrul adjuvant, dacă este identificată boala reziduală.

Regimul preferat Regimurile de chimioterapie pe bază de antraciclină, alchilanti și taxani rămân regimurile standard pentru TNBC, de exemplu, doxorubicină și ciclofosamidă dose dense, urmate de paclitaxel (AC-T). Taxanii au activitate semnificativă în tratamentul TNBC și nu există date semnificative cu privire la regimurile care nu au terapie pe bază de alchilanti. Cu toate acestea, beneficiul absolut în TNBC cu ganglioni negativi pare modest.

Regimurile fără antracicline sunt o alternativă adecvată pentru pacienții cu TNBC cu risc scăzut (de exemplu, ganglioni negativi, <1 cm sau cei cu factori de risc cardiac) și cei care preferă să evite riscurile asociate cu antraciclinele.

Regimul TC (Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> plus Ciclofosfamidă 600mg/m<sup>2</sup> x 4 cicluri la 21 de zile) este o alternativă în boala cu risc scăzut.

De exemplu, într-un studiu randomizat de aproape 650 de pacienți cu TNBC operabil, cei alocați la șase cicluri de *paclitaxel 80mg/m2 și carboplatină AUC2 adjuvant* (administrare în zilele 1, 8 și 15 la fiecare 28 de zile) au avut un DFS mai lung în comparație cu cei atribuiți unui regim pe baza de antracicline și taxani (DFS la cinci ani 87% față de 80%) cu OS similar.

Pentru pacienții cu TNBC în *stadiul II sau III, regimurile neoadjuvante*, cum ar fi AC-T sau TC, sunt standard, *urmate de capecitabină pentru cei cu boală reziduală*, având în vedere rezultatele unui studiu randomizat care arată un beneficiu pentru OS cu adăugarea de capecitabină adjuvant atunci când boala reziduală este prezentă.

Cu toate acestea, pentru pacienții cu boală în *stadiul I*, este adecvat mai degrabă *tratamentul adjuvant* decât neoadjuvant, utilizând regimuri standard precum AC-T sau TC. În general, pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă, adăugarea de agenți antimetaboliți precum capecitabină sau gemcitabină la chimioterapia adjuvantă nu a îmbunătățit rezultatele OS în TNBC.

Având în vedere datele prezente se recomandă scheme standard de chimioterapie pe bază de antracicline și/sau taxani ca terapie adjuvantă la pacienții cu TNBC care nu au primit tratament neoadjuvant. În practică numai pacienții cu risc scăzut (adică, stadiul I TNBC) sunt tratați cu chimioterapie adjuvantă mai degrabă decât neoadjuvantă, deoarece majoritatea pacienților cu boală cu risc mai mare primesc terapie neoadjuvantă.

*Rolul chimioterapiei suplimentare în cadrul adjuvant pentru femeile cu cancer rezidual după chimioterapia neoadjuvantă*

*Criteriile de risc ridicat conform studiului OlympiA pentru cancerul de sân triplu negativ:*

*În cazul în care sunt tratați cu chimioterapie adjuvantă, s-a cerut să aibă boală pozitivă a ganglionilor axilari sau o tumoare primară invazivă care măsoară  $\geq 2$  cm la analiza patologică.*

*Dacă sunt tratați cu chimioterapie neoadjuvantă, au fost necesare cancer de sân invaziv rezidual la sân sau ganglioni limfatici rezecați (adică, fără pCR de la terapia neoadjuvantă).*

Adăugarea **capecitabinei** la schemele standard de chimioterapie adjuvantă pentru cancerul de sân precoce este în curs de evaluare. De obicei nu se recomandă capecitabina la schemele de chimioterapie adjuvantă pentru cancerul de sân.

În schimb, la pacienții selectați cu boală reziduală după chimioterapia neoadjuvantă, se poate administra *capecitabină adjuvantă*, pe baza rezultatelor unui studiu anterior. Studiul CREATE-X a repartizat aleatoriu aproximativ 900 de pacienți cu cancer de sân HER2-negativ (dintre care aproximativ o treime aveau TNBC) și boală reziduală după terapia neoadjuvantă cu antraciclină și/sau taxani fie *la opt cicluri de capecitabină adjuvantă*, fie fără chimioterapie suplimentară. Pacienții care au primit capecitabină au avut rate mai mari de supraviețuire fără boală la cinci ani (DFS; 74% față de 68% și supraviețuire globală (OS; 89% față de 84%). Analizele subgrupurilor au sugerat că îmbunătățirea DFS cu capecitabină a fost determinată de rezultate îmbunătățite în rândul pacienților cu TNBC (70% față de 56%). Toxicitățile, totuși, au fost, de asemenea, mai mari în rândul pacienților care au primit capecitabină, cu efecte secundare incluzând diaree, neutropenie și sindrom mână-picior. Alte studii la pacienții cu TNBC care au primit chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă nu au reușit să demonstreze îmbunătățiri ale DFS cu tratamentul adjuvant ulterior cu capecitabină.

**Inhibitori PARP pentru purtătorii BRCA** Inhibitorul poli (ADP-riboză) polimerază (PARP) **olaparib** are aprobarea de reglementare din partea US Food and Drug Administration pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu gena de susceptibilitate a cancerului de sân din linia germinativă (BRCA) afectată sau suspect mutată cu cancer de sân precoce, HER2-negativ, cu risc ridicat, care au fost tratați cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă.

Pentru purtătorii BRCA cu cancer de sân HER2 negativ cu risc înalt în stadiu incipient, așa cum este definit de criteriile din studiul OlympiA, se recomandă *olaparib adjuvant* timp de 1 an.

În cancerul de sân, precoce, cu risc ridicat, HER2-negativ, linie germinală cu mutație BRCA, terapie adjuvantă: oral 300 mg de două ori pe zi timp de 1 an sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea survine prima.

În cancerul de sân, metastatic, HER2-negativ, linie germinală cu mutație BRCA: oral, comprimate 300 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**Pembrolizumab** are aprobarea de reglementare FDA cu chimioterapie pentru tratamentul neoadjuvant al pacienților cu TNBC în stadiu incipient, cu risc ridicat. În studiul de fază III KEYNOTE-522, 1174 de pacienți cu TNBC în stadiul II sau stadiul III netratați anterior cărora li sa administrat chimioterapie neoadjuvantă cu Carboplatin plus Taxol x 4 cicluri urmat de AC x 4 cicluri au fost repartizați aleatoriu la adăugarea de pembrolizumab față de placebo la fiecare trei

săptămâni în timpul chimioterapiei și continuând încă nouă cicluri (27 de săptămâni) după chirurgie, independent de răspunsul patologic la terapia neoadjuvantă.

S-a demonstrat că adăugarea de pembrolizumab la CHT neoadjuvantă a crescut rata globală de pCR de la 51% la 65%, iar îmbunătățiri ale ratelor de pCR au fost observate atât în cazul cancerelor pozitive pentru PD-L1 (PD-L1) cât și PD-L1 negative ale morții celulare programate.

La o urmărire mai lungă, în datele prezentate la o ședință plenară virtuală a Societății Europene de Oncologie Medicală, adăugarea de pembrolizumab a îmbunătățit, de asemenea, EFS la 36 de luni (85% cu pembrolizumab față de 77% cu placebo), cu o reducere de 37% a evenimentelor.

Îmbunătățirea EFS a fost observată atât în subseturile PD-L1-pozitive, cât și în subseturile PD-L1-negative.

### **Tratamentul tumorilor $\leq 0,5$ cm**

Prognosticul tumorilor cu ganglioni negativi, triplu negative  $\leq 0,5$  cm este în general favorabil și, prin urmare, beneficiile chimioterapiei adjuvante sunt probabil foarte mici și trebuie cântărite în raport cu șansele de reacții adverse grave de la chimioterapie. În general, pacienții cu tumori microinvazive sau foarte mici (1 până la 5 mm) nu au nevoie de chimioterapie, deși unii pacienți, în special cei cu tumori de 4 sau 5 mm, pot alege în mod rezonabil să facă tratamentul.

Având în vedere lipsa datelor prospective despre femeile care prezintă tumori mici, decizia de a administra chimioterapie adjuvantă trebuie individualizată în funcție de preferințele pacientului și ale medicului.

### Prognostic

Riscul de recidivă la distanță și de deces atinge vârfuri la aproximativ trei ani după diagnostic și scade rapid după aceea. TNBC se caracterizează prin rate mai mari de recidivă în această perioadă de timp în comparație cu cancerule de sân ER-pozitive, deși acestea din urmă tind să continue să repara decenii mai târziu, în timp ce TNBC tind să nu facă acest lucru. Prin urmare, în general, pe termen lung, riscul absolut de recurență pentru cele două subtipuri se apropie unul de celălalt. În plus, TNBC poate avea mai multe șanse de a recidiva în zone locoregionale, precum și în organele viscerale, cum ar fi implicarea ficatului, plămânilor și creierului la prima recidivă. Prin contrast, TNBC este mai puțin probabil decât cancerul de sân ER-pozitiv să repara inițial în os. Într-un studiu care a implicat 116 pacienți cu cancer de sân metastatic triplu negativ, metastazele cerebrale au fost locul inițial al bolii metastatice sau au apărut în timpul evoluției lor metastatice în 14%, respectiv 46%. Supraviețuirea mediană după un diagnostic de metastaze ale sistemului nervos central este mai mică de șase luni.

Riscul de recidivă tardivă este scăzut pentru femeile cu TNBC.

## **Boala Metastatica**

Multe dintre principiile generale aplicabile cancerului de sân avansat al altor fenotipuri se aplică TNBC. Chimioterapia a fost pilonul de bază al tratamentului sistemic pentru TNBC, deoarece terapia endocrină și terapiile direcționate HER2 sunt ineficiente. Cu toate acestea, mai multe studii au sugerat un rol pentru terapiile țintite în TNBC, inclusiv inhibitorii poli (ADP-riboză) polimerazei (PARP) și inhibitorii punctelor de control imunitar.

Repetarea biopsiei La pacienții cu cancer de sân metastatic, trebuie obținută o biopsie de confirmare a unei leziuni suspectate, atunci când este posibil, cu următoarele evaluări:

Reevaluarea ER, PR și HER2 Acest lucru se datorează faptului că există o posibilă discordanță a acestor markeri între boala primară și cea metastatică. Ca exemplu de discordanță între leziunile primare și metastatice, într-o analiză comună a două studii prospective, ratele de discordanță în ER, PR și HER2 între boala primară și recurentă au fost de 13%, 28% și, respectiv, 5%.

Expresia PD-L1 Testul imunohistochimic insotitor de diagnosticare pentru celulele imune pozitive cu ligandul mortii celulare programate 1 (PD-L1), SP142, este aprobat pentru selectarea pacienților TNBC pentru atezolizumab, iar testul 22C3 pharmDX este utilizat pentru identificarea pacienților pentru pembrolizumab.

TMB, MSI și dMMR În plus, incarcatura mutațională a tumorii (TMB), instabilitatea microsatelita (MSI) și deficiența de reparare a nepotrivirilor ADN (dMMR) ar trebui efectuate dacă există suficient țesut.

Cu toate acestea, dacă este necesar, aceste evaluări pot fi efectuate în schimb într-o biopsie ulterioară după progresie, având în vedere că nu vor dicta alegerea terapiei inițiale și că aceste anomalii sunt relativ rare în cancerul de sân.

În plus față de aceste teste efectuate pe biopsia tisulară, toți pacienții cu TNBC ar trebui să fie supuși unei evaluări genetice pentru a determina dacă sunt purtători ai *genei de susceptibilitate a cancerului de sân (BRCA)*, având în vedere implicațiile terapeutice în boala avansată.

### Tratamentul inițial pentru boala viscerală rapid progresivă

Chimioterapia combinată poate fi adecvată pentru cei cu boală viscerală extinsă sau rapid progresivă, la care se consideră că șansa mai mare de răspuns depășește riscurile mai mari de toxicitate, din cauza preocupărilor legate de disfuncția organelor iminente. Cu toate acestea, atât clinicienii, cât și pacienții ar trebui să știe că nu există date prospective care să arate că chimioterapia combinată îmbunătățește supraviețuirea globală (SG) în comparație cu chimioterapia citotoxică secvențială cu un singur agent.

### Tratamentul inițial în absența bolii viscerale cu progresie rapidă

Pacienții cu TNBC metastatic ar trebui să aibă teste pentru BRCA, precum și evaluarea tumorii pentru PD-L1.

Abordarea inițială a tratamentului depinde de rezultatele acestor evaluări.

### **Nicio mutație BRCA în linia germinativă**

#### *Tumori negative PD-L1*

Abordarea pentru majoritatea pacienților cu cancer de sân metastatic avansat, sporadic, triplu negativ, care nu exprimă ligandul 1 al morții celulare programate (PD-L1) este de a folosi chimioterapie cu un singur agent. Cu toate acestea, strategiile de chimioterapie combinată pot fi adecvate la unii astfel de pacienți cu boală viscerală rapid progresivă. Fie regimurile pe bază de platină, fie non-platină sunt adecvate, cu o alegere determinată de profilurile de toxicitate.

#### *Tumori pozitive PD-L1*

Pentru cei cu expresia tumorală a ligandului 1 al morții celulare programate (PD-L1), se recomandă adăugarea unui inhibitor al punctului de control imunitar la chimioterapie.

*Pembrolizumab* este aprobat de FDA în combinație cu chimioterapie pentru pacienții cu TNBC metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS)  $\geq 10$  (procentul total de celule [celule tumorale, limfocite, macrofage] care se colorează pentru PD-L1).

*Atezolizumab* a primit anterior aprobare accelerată de FDA în combinație cu nabpaclitaxel pentru cei cu TNBC avansat cu celule imunitare colorate cu PD-L1, infiltrante tumorale, de orice intensitate, care acoperă  $\geq 1\%$  din suprafața tumorii, dar această aprobare a fost retrasă din cauza lipsei de îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie (PFS) în IMpassion 131, în ciuda beneficiului OS și PFS în IMpassion 130

### **Mutația BRCA în linia germinală**

#### *Pacienții cu expunere anterioară la chimioterapie*

Inhibitorii PARP pot fi deosebit de utili în cancerule de sân cu mutații ale genei de susceptibilitate a cancerului de sân (BRCA), dintre care majoritatea sunt triplu negative. Pentru majoritatea pacienților cu TNBC cu mutații BRCA din linia germinativă care au fost tratați anterior cu chimioterapie în cadrul bolii neoadjuvant, adjuvant sau metastatic, se recomandă un inhibitor oral al PARP mai degrabă decât chimioterapie, deoarece datele sugerează o eficacitate îmbunătățită și mai puține efecte secundare. Cu toate acestea, chimioterapia este adecvată dacă și când un pacient suferă de boală progresivă fiind tratată cu un inhibitor PARP; sau pentru cei care sunt naivi la chimioterapie, care nu au primit niciodată chimioterapie nici în stadiu incipient, nici în stadiu metastatic; sau pentru cei cu boală viscerală rapid progresivă.

În plus, combinația de imunoterapie și chimioterapie este o alternativă acceptabilă la un inhibitor PARP pentru cei cu boală PD-L1-positivă.

Pacienți care nu au primit chimioterapie sau cei cu progresie pe inhibitori PARP  
Deși, de obicei, începem cu un inhibitor de poli(ADP-riboză) polimerază (PARP) pentru boala metastatică la cei cu mutații BRCA din linia germinativă care au primit chimioterapie în cadrul (neo)adjuvant, chimioterapia este opțiunea preferată pentru cei care nu au fost niciodată expuși la chimioterapie (în situații precoce sau metastatice); sau pentru cei care au experimentat progresia pe un inhibitor PARP; sau pentru cei cu boală viscerală rapid progresivă.

Atunci când administrăm chimioterapie, abordarea este următoarea:

*Pentru subgrupul de pacienți cu cancer de sân cu BRCA pozitivă care exprimă și PD-L1*, se recomandă imunoterapia plus chimioterapie ca regim inițial de chimioterapie, față de alte opțiuni de chimioterapie.

Cu toate acestea, pentru cei cu *tumori PD-L1 negative asociate cu BRCA pozitiv*, atât compusii de platina, cât și taxanii sunt considerate opțiuni adecvate pentru chimioterapie, cu o alegere determinată de considerații de programare și toxicitate. Ghidurile Societății Americane de Oncologie Clinică au sugerat totuși agenți de platină față de taxani pentru purtătorii BRCA1/2 cu cancer de sân avansat, pe baza unui studiu randomizat cu carboplatină versus docetaxel în terapia de primă linie a TNBC descris mai jos.

### **Opțiune de linie ulterioară**

#### Sacituzumab govitecan

Trop-2 este exprimat în majoritatea TNBC. Sacituzumab govitecan este un conjugat anticorp-medicament care vizează Trop-2 pentru eliberarea selectivă a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Este aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților adulți cu TNBC local avansat sau metastatic nerezecabil care au primit cel puțin două terapii anterioare, cel puțin una dintre ele pentru boala metastatică. Cu acest agent pot apărea neutropenie și diaree severă, inclusiv cazuri de colită neutropenică

#### Pembrolizumab pentru tumori cu TMB ridicată sau tumori MSI-H/dMMR

Inhibitorul punctului de control imunitar pembrolizumab este aprobat de FDA pentru tratamentul tumorilor solide nerezecabile sau metastatice, cu instabilitate ridicată a microsateliților (MSI-H) sau cu deficit de reparare a nepotrivirii ADN (dMMR), precum și tumori cu incarcatura mare de mutații tumorale (TMB), care au progresat în urma tratamentului anterior și care nu au opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare. Se ofera pembrolizumab pacienților naivi la imunoterapie cu acești markeri moleculari, dar numai atunci când chimioterapia (și inhibitorii PARP, pentru purtătorii BRCA) nu mai este eficientă sau tolerată.

## **CANCERUL DE SAN LA PACIENTELE IN VARSTA**

*Cancerul de san la femeile in varsta este asociat cu o biologie tumorală mai favorabilă ca urmare a prevalenței înalte a receptorilor hormonală pozitivi, HER2*

*negativ si proliferarii tumorale lente.* Cu toate acestea, femeile > 75 de ani sunt de obicei tratate cu tratament mai puțin agresiv si au rate mai mari de mortalitate prin cancer de san in stadiu incipient decat femeile mai tinere.

*Disectia ganglionilor limfatici axilari (ALND)* la pacientele cu cancer mamar stadiu precoce imbunatateste controlul locoregional si oferă informatii despre stadializare dar este, de asemenea, asociată cu o morbiditate nedorita. Datele dintr-un studiu clinic randomizat sugerează că disectia ganglionara axilara(ALND) nu a determinat îmbunătățirea DFS sau OS, comparativ cu disectia ganglionului limfatic santinela singura, la pacientele cu cancer de san invaziv (T1/T2) cu invazia ganglionului limfatic santinela limitată, care au fost tratate prin tratament chirurgical conservator si terapia sistemica. Pacientele in varsta cu cancer de san, stadiu incipient si ganglioni axilari clinic negativ, de asemenea, nu au beneficiat de la ALND în termeni de mortalitate sau supravietuire.

In lipsa de dovezi definitive care sa demonstreze o supravietuire superioara asociata cu ALND, *această procedură(disectia ganglionara axilara) poate fi considerata optională pentru următoarele paciente (în cazul în care nu există ganglioni axilari palpabili):*

*-paciente in varsta cu tumori deosebit de favorabile,*

*-cele cu comorbiditati grave si*

*-pacientele la care selectarea terapiei adjuvante sistemice este probabila.*

*Radioterapia sanului* ca o componentă asociata chirurgiei conservatoare de san nu este întotdeauna necesara la femei selectate  $\geq 70$  de ani, cancer de san stadiul I. Intr-un studiu care a randomizat femeile  $\geq 70$  de ani, cu cancer de san, stadiul clinic I, cu receptori de estrogeni pozitivi pentru a primi lumpectomie, tamoxifen si RT sanului sau lumpectomie si tamoxifen timp de 5 ani, nu au existat diferente în supravietuirea generala sau supravietuirea specifica de cancer. Rata OS la 10 ani a fost de 67% si 66%, respectiv, pentru cele două grupuri. Cu toate acestea, recurenta locoregionala a fost mai mare in randul femeilor care nu au primit RT. Dupa o urmarire mediana de 12.6 ani, rata de recurentă locală la 10 ani a fost de 2% si 9%, respectiv, pentru cele care au primit tamoxifen cu RT si tamoxifen singur. Nu au existat diferente semnificative în timpul pana la mastectomie, timpul pana la metastaze la distanta, supravietuire specifica de cancer, sau OS între cele două grupuri. Rezultatele publicate recent in studiul PRIME II de asemenea, a aratat ca, rata recidivei ipsilaterale este scăzuta si *omisiunea RT sanului dupa o interventie chirurgicala conservatoare ar putea fi luata în considerare pentru unele femei  $\geq 65$  de ani, cu stadiu incipient.*

In acest studiu, 1326 de femei cu vârsta  $\geq 65$  ani care au avut chirurgie conservatoare a sanului pentru cancer de san stadiu incipient si au primit tratament endocrin adjuvant au fost randomizate pentru la Radioterapia sanului sau nici un

tratament. După o urmarire mediana de 5 ani, rata de recurenta ipsilaterală a fost de 1,3%, la femeile alocate RT sanului si 4,1% pentru cele fără RT, cu nici o diferență în OS între cele 2 grupuri. Rata OS la 5 ani a fost de 93,4% în ambele grupuri.

Terapia primară endocrina cu inhibitori de aromataza sau tamoxifen a fost evaluată si la femeile in varsta, cu cancer de san operabil cu receptori hormonal pozitivi. Revizuirea sistematică a studiilor randomizate care au evaluat terapia endocrină primara vs chirurgie (cu sau fără terapie adjuvanta endocrina) la femeile  $\geq 70$  ani cu cancer de san stadiul precoce, a aratat ca OS nu a fost semnificativ diferită la femeile tratate cu interventie chirurgicala sau terapia endocrina primara. Cu toate acestea, a existat o diferență semnificativă statistic în PFS care a favorizat interventia chirurgicala, cu sau fără terapie endocrina. Constatările de la o analiza sistematica recenta a demonstrat, de asemenea un avantaj pentru chirurgie fata de terapia endocrina primara în ceea ce priveste controlul bolii si beneficiu de supravietuire la pacientele cu un speranță de viață estimată la  $\geq 5$  ani.

La momentul actual, terapia endocrină primara ar trebui să fie rezervata pentru paciente selectate cu speranta de viață limitată si care nu sunt candidate pentru o interventie chirurgicala.

Femeile in varsta cu cancer de san, stadiul I-III obtin beneficii similare clinic de la tratamentul adjuvant hormonal comparativ cu beneficiile femeilor tinere.

Tratamentul adjuvant hormonal este utilizat pe scară largă la femeile in varsta, cu cancer de san din cauza cresterii proportionale cu varsta, a tumorilor pozitive pentru receptorii hormonal.

Beneficiul asociat cu vârsta de la chimioterapia adjuvanta a fost mai controversat, cu unele studii care sugereaza un beneficiu scăzut de la chimioterapia adjuvanta cu cresterea vârstei si altele care sugerează un beneficiu prezervat la pacientele din toate grupele de varsta.

Femeile in varsta cu cancer de san avansat sau metastatic(HER2-pozitiv sau HER2-negativ si receptori hormonal pozitivi), de asemenea, obtin beneficii similare de la terapie de prima linie, comparativ cu omoloagele lor mai tinere.

## **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-positiv. 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 siguranță 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. Acest lucru oferă tesut pentru confirmarea histologică a bolii invazive, precum si tesut adecvat pentru analiza receptorilor hormonal 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 daca radioterapia poate fi amânata 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. Indicatiile pentru chimioterapie sistematica sunt aceleasi la pacienta gravidă ca si la pacienta negravidă cu cancer de san, cu toate că chimioterapia nu ar trebui să fie administrata în niciun moment în timpul primului trimestru de sarcină. Cea mai mare experienta in timpul sarcinii a fost cu antraciclilinele si agentii alchilanti . Datele colectate de expunere a uterului la chimioterapie *indică faptul că primul trimestru are cel mai mare risc de malformatii fetale.* Riscurile de malformatii fetale în al doilea si al treilea trimestru sunt de aproximativ 1,3% care nu difera de cea a nou nascutilor nexpusi la chimioterapie in timpul sarcinii. Dacă tratamentul sistemic este initiat, este necesar monitorizarea fetala 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 nastere pentru a se evita complicatiile hematologice potentiale din timpul nasterii.* Datele dintr-un studiu prospectiv dintr-o singura institutie, arată că *chimioterapia FAC (5-FU 500 de zile mg/m<sup>2</sup> IV, zilele 1 si 4, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> in perfuzie intravenoasă timp de 72 de ore si ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup> zi, IV, ziua 1) poate fi administrata cu relativa sigurantă în al doilea si 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 dexametazonă 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 în primul trimestru la *lapatinib* în timpul tratamentului pentru cancerul de sân a raportat o naștere necomplicată a unui nou-născut de sex feminin sănătos.

*Terapia endocrină și radioterapia sunt contraindicate în timpul sarcinii.*

Terapia endocrină și radioterapia, dacă sunt indicate, nu trebuie inițiate până în perioada postpartum. Comunicarea dintre medicul oncolog și specialistul medical materno-fetal este esențială la fiecare vizită și pentru fiecare decizie de tratament pentru pacienta.

*Ultima revizuire: 10 07 2022 / Autor: Dr. Plesan Constantin*