

# CANCERUL OVARIAN ȘI MAMAR.

## Cancerul ovarian

### Epidemiologie

Cancerul ovarian se află pe locul 7 ca incidență a tumorilor maligne ce pot să apară la sexul feminin

Survine cu incidență maximă între 40 și 65 de ani.

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru toate stadiile este cuprinsă între 35 - 38%

Cancerul ovarian epitelial reprezintă 90%

Cancerul tubar este considerat, actualmente, principalul punct de origine al cancerelor seroase ovariene și al carcinomatozei peritoneale primare

În România, cancerul ovarian se află pe locul 5 în categoria cancerelor feminine

### Etiologie

Este multifactorială. Au fost propuse 3 ipoteze:

- **Ovulația neîntreruptă:** traumatismul minor, repetat, asupra epiteliului de suprafață (hiperstimulările cresc riscul, inhibarea ovulației scade riscul)
- **Implicarea gonadotropinelor:** expunerea la niveluri crescute și continue de gonadotropine hipofizare crește riscul malignizării (hiperstimulările cresc riscul, inhibarea ovulației scade riscul)
- **Contaminarea pelvină:** rolul unor produși chimici exogeni, care parcurgând tractul genital și intrând în contact cu ovarul devin carcinogeni (talcul)

**Cancerul familial:** este transmis autosomal dominant

- Familii cu risc exclusiv de cancer ovarian
- Asocierea cancer sân – cancer ovar (mutații BRCA1 și BRCA2)
- Sindrom de cancer familial Lynch II

### Factori de risc

- Nulipare
- Menarha precoce
- Menopauza tardivă
- Primipare în vârstă (>35 ani)
- Femeile cu istoric familial sugestiv pentru cancerul de ovar (BRCA1 și BRCA2), sân și pentru sindrom Lynch
- Istoric de boli inflamatorii pelvine
- Terapia de substituție hormonală la pacientele aflate în menopauză
- Fertilizarea in vitro este factor de risc pentru tumorile epiteliale borderline
- Fumatul crește riscul de tumori mucinoase maligne
- Infertilitate
- Endometrioza.

### Factori protectori

- Folosirea CO (utilizarea acestora peste 10 ani reduce riscul cu 50%)
- Primipare tinere (<25 ani)
- Multiparitatea
- Ligatura tubară
- Tratamentul cu progestative
- Alăptarea
- Fumatul este factor de protecție pentru cancerul de ovar cu celule clare.

## Fiziopatologie

Patogenia cancerului ovarian nu se cunoaște, neoplazia ovariană intraepitelială este o entitate ca nu a fost universal acceptată, iar progresia unei displazii spre cancer nu poate fi prognozată.

Prima modalitate de diseminare a cancerului ovarian epitelial este implantarea la nivelul peritoneului, având aceeași oricăine embriologică (diseminare transcelomică). Circulația fluidului peritoneal favorizează transportul celulelor tumorale de la nivelul pelvisului, prin spațiile parieto-colice, spre diafragm, în special în dreapta. În mod obișnuit produce invazii superficiale și dezvoltare în suprafața organelor interesate. Invaziile mucoaselor intestinală și vezicale sunt rare, iar obstrucțiile intestinale sunt cauzate de compresiune extrinsecă sau interesarea plexului mezenteric. Invazia marelui epiploon este întâlnită în 80% din cazuri, fiind comună și afectarea seroasei intestinului subțire. Ascita însoțește frecvent metastazele peritoneale (carcinomatoză peritoneală), mecanismul prin care apare e incomplet elucidat. Diseminarea se mai realizează prin extensie directă la organele adiacente, hematogen și limfatic.

## Clasificarea histologică

Tumorile ovariene sunt clasificate în funcție de țesutul din care derivă. Ele pot fi benigne, maligne și de graniță (borderline)

**Tumorile epiteliale:** derivă din epiteliul celomic embrionar, reprezintă circa 90% din cancerele ovariene

- Seroase
- Mucinoase
- Endometrioid
- Cu celule clare
- Cu celule de tranziție – Brenner
- Carcinoame nediferențiate
- Tumori neclasificate - mezoteliom

**Tumorile stromale (sex cord tumors):** derivă din creasta gonadală și cordoane sexuale. Acestea produc hormoni

- **Tumori feminizante:** tumori de granuloasă, tecom
- **Tumori masculinizante:** tumori cu celule Leydig și Sertoli (androblastom)
- **Tumori mixte:** ginandroblastom

**Tumori germinale:** derivă din celulele germinale primitive, acestea sunt:

- nediferențiate (disgerminom)
- diferențiate (teratom, carcinom embrionar)

tumori extraembrionare (tumora sinusului endodermal, coriocarcinom)

## Diagnostic

Nu este recomandat screening-ul de rutină pentru depistarea cancerului ovarian la pacientele cu risc redus de cancer ovarian. Studiile clinice au demonstrat că screening-ul (prin examen clinic, ecografie transvaginală sau CA 125) nu este util în depistarea precoce a cancerului ovarian decât în cazurile cu risc crescut (istoric familial)

**Diagnostic clinic:** În cazul descoperirii unei formațiuni tumorale suspecte la nivelul pelvisului, trebuie efectuat examenul clinic abdominal și pelvin, ecografie abdominală și transvaginală, cu Doppler color sau CT/RMN, consult gastroenterologic (gastroscopie, colonoscopie pentru excluderea unei tumori Krukenberg – metastază ovariană de la un cancer digestiv) și documentarea istoricului familial.

Se efectuează examenul senologic al pacientei și mamografie, tumora ovariană poate să fie o metastază a unui cancer mamar. Este relativ frecventă asocierea cancerului mamar cu cel ovarian în mutațiile genetice BRCA1 și BRCA2.

**Simptomatologie:** cancerul ovarian incipient este fie asimptomatic, fie prezintă simptome minore, nespecifice, majoritatea fiind diagnosticate în stadii avansate. Simptomele întâlnite la cancerele ovariene epiteliale sunt:

- Balonare, distensie abdominală, discomfort
- Efecte de presiune asupra vezicii și a rectului
- Constipație
- Sângerare vaginală
- Indigestie și reflux gastro-esofagian
- Dispnee
- Fatigabilitate
- Scădere ponderală
- Sațietate precoce

**Examinare ginecologică:** în stadii incipiente nu oferă informații suplimentare

În stadii avansate:

- Masă ovariană sau pelvină palpabilă, ascită, revărsat pleural
- Tumoră abdominală cu obstrucție intestinală

#### **Diagnostic paraclinic și de laborator**

**Ecografia:** Ecografia transvaginală are acuratețe mai mare decât cea abdominală, examinarea Doppler color crește specificitatea examenului ecografic pentru identificarea unei tumori maligne ovariene. Pentru descrierea leziunilor și aprecierea riscului de malignitate se utilizează algoritmul ecografic IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)

#### **Criterii ecografice IOTA**

<b>Criterii de benignitate B</b>	<b>Criterii de malignitate M</b>
<b>B1</b> - tumoră uniloculară <b>B2</b> - prezența unor componente solide cu diametrul maxim <7 mm <b>B3</b> - prezența conurilor de umbră <b>B4</b> - tumori multiloculare cu diametrul maxim <100 mm <b>B5</b> - lipsa fluxului sanguin la interogare Doppler	<b>M1</b> - tumoră solidă, neregulată <b>M2</b> - prezența ascitei <b>M3</b> - cel puțin 4 structuri papilare <b>M4</b> - tumoră solidă, multiloculară, neregulată, cu diametrul maxim ≥100 mm <b>M5</b> - flux sanguin bine reprezentat la interogare Doppler

Formațiunea poate fi:

- Benignă - se aplică doar caracteristici B;
- Malignă - se aplică doar caracteristici M;
- Neconcludent - nu se aplică nici una dintre caracteristici sau se aplică ambele tipuri de caracteristici.

În cazul suspiciunii ecografice de cancer ovarian epitelial, se indică determinarea CA 125 (este crescut în 85% din cancerele de ovar în stadii avansate și în 50% în stadiul I). CA 125 este mai util însă pentru monitorizarea post-terapeutică. HE4 și scorul ROMA cresc în anumite tipuri de cancer, fiind utile în monitorizarea ulterioară, excepție neoplasmul ovarian mucinos

În cazul suspiciunii clinice și ecografice de tumoră ovariană non-epitelială trebuie avut în vedere că unele dintre acestea secretă hormoni, astfel că vom efectua dozarea altor markeri tumorali: hCG, AFP, LDH (tumori cu celule germinale), androgeni, cortizol (dacă prezintă semne de virilizare sau sindrom Cushing), estradiol, inhibina (tumori de granuloasă),

testosteron (tumori cu cellule Sertoli și Leydig), enolaza neuron-specifică NSE (tumori neuroendocrine ovariene).

Bilanțul pre-terapeutic al pacientei cuprinde ca investigații minime obligatorii:

- radiografie pulmonară sau CT toraco-abdomino-pelvin cu substanță de contrast (cu excepția cazurilor în care este contraindicat)
- examen ecografic hepatic
- electrocardiograma
- analize de laborator: HLG completă, teste de coagulare, CA 125, CEA, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree.

### **Stadializarea FIGO a cancerului ovarian/tubar/peritoneal primar**

---

**I** Tumora limitată la ovare sau trompe (un ovar sau ambele ovare)

**IA** Tumora limitată la un ovar/trompă. Fără celule maligne în ascită, în lavajul peritoneal. Capsula tumorală intactă, fără vegetații externe.

**IB** Tumora limitată la ambele ovare/trompe. Fără celule maligne în ascită sau în lavajul peritoneal. Capsula intactă, fără vegetații externe.

**IC** Tumora în stadiul IA sau IB, care cuprinde:

**IC1** Capsulă tumorală ruptă intraoperator

**IC2** Capsulă tumorală ruptă preoperator sau prezența vegetațiilor externe

**IC3** Celule maligne prezente în lichidul de ascită sau în lavajul peritoneal

**II** Tumora afectând unul sau ambele ovare/trompe cu extensie pelvină sau tumoră peritoneală primară

**IIA** Extensie și/sau metastaze uterine și/sau tubare și/sau ovariene

**IIB** Extensie și/sau metastaze la alte țesuturi pelvine

**III** Tumora afectează unul sau ambele ovare/trompe sau tumora peritoneală primară, cu metastaze microscopice peritoneale în afara pelvisului și/sau metastaze ganglionare retroperitoneale (pelve și/sau para-aortice)

**IIIA** Metastaze ganglionare retroperitoneale și/sau metastaze microscopice în afara pelvisului

**IIIA1** Numai ganglioni retroperitoneali pozitivi

**IIIA1(i)** Metastaze  $\leq 10$  mm

**IIIA1(ii)** Metastaze  $>10$  mm

**IIIA2** Metastaze microscopice peritoneale extrapelvine  $\pm$  ganglioni retroperitoneali pozitivi

**IIIB** Metastaze peritoneale macroscopice extrapelvine  $\leq 2$  cm  $\pm$  ganglioni retroperitoneali pozitivi.

Include extensia la capsula hepatică/splenică

**IIIC** Metastaze peritoneale macroscopice extrapelvine  $> 2$  cm  $\pm$  ganglioni retroperitoneali pozitivi.

Include extensia la capsula hepatică/splenică

**IV** Tumora afectează unul sau ambele ovare/trompe, cu metastaze la distanță, cuprinde pleurezie prezentă, cu citologie pozitivă, metastaze la nivelul organelor extraabdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici extrabdominali), invazie în peretele intestinal

**IVA** Pleurezie prezentă, cu citologie pozitivă

**IVB** Metastaze parenchimatose hepatice/spleneice, metastaze la nivelul organelor extraabdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici extrabdominali), invazie în peretele intestinal.

---

### **Factori de prognostic**

- Stadiul
- Tipul histopatologic
- Gradul de diferențiere
- Integritatea capsulei
- Absența sau prezența ascitei
- Citologia peritoneală

### **Tratament**

Odată stabilit diagnosticul de cancer ovarian, intraoperator, prin examen histopatologic extemporaneu, trebuie realizată stadializarea chirurgicală

În toate stadiile de cancer ovarian se practică citoreducție (optimală - masă reziduală tumorală cu dimensiuni sub 1 cm ):

- citologie din lavaj peritoneal/ascită
- histerectomie totală cu anexectomie bilaterală
- omentectomie
- biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, subdiafragm)
- limfadenectomie pelvină
- limfadenectomie lomboaortică
- rezecția tuturor maselor tumorale mai mari de 1 cm.

Pacientele selectate care au un volum redus de țesut rezidual după citoreducția chirurgicală efectuată pentru cancer ovarian epitelial invaziv sau peritoneal, sunt candidate pentru chimioterapie intraperitoneală.

La cazurile inoperabile tehnic, se practică numai biopsii diagnostice și se recomandă chimioterapie.

La tumorile ovariene mucinoase, se practică apendicectomia, și se indică verificarea ulterioară a tractului gastrointestinal, apendicele fiind interesat în 15% din cazuri. Tumorile ovariene mucinoase pot fi metastaze determinate de tumori gastrointestinale.

Se recomandă chimioterapia pentru tumorile ovariene încadrate în stadiile II, III, IV și pentru cele aflate în stadiul I cu gradul 3 de diferențiere.

Profilaxia cancerului de ovar la pacientele purtătoare de mutații genetice BRCA1 și BRCA2 – se practică salpingo-ovarectomie profilactică

### **Monitorizare post terapeutică**

- în primii 2 ani, la fiecare 2-4 luni
- în anii 3-5, control la 3-6 luni
- ulterior, anual.

La fiecare vizită se va efectua:

- examinarea clinică a pacientei
- ecografia abdominală și pelvină endovaginală
- examenul CT/IRM torace/abdomen/pelvis sau PET-CT
- radiografia toracică (în cazul în care nu s-a efectuat CT toracic)
- dozarea CA125 sau dozarea altor markeri tumorali dacă aceștia au avut valori ridicate la monitorizarea inițială
- analize de laborator: HLG completă, teste de coagulare, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree.

### **Carcinomul seros**

- tumoră epitelială
- 50% din tumorile maligne ovariene epiteliale
- au componente chistice (cu vegetații) și solide
- suprafață netedă sau cu proiecții papilare
- 50% bilaterale
- frecvent dimensiuni mari

### **Carcinomul mucinos**

- tumoră epitelială
- 10-15% din tumorile maligne ovariene epiteliale
- de obicei unilaterale
- voluminoase, chistice, multiloculate, netede
- frecvent zone solide și proiecții papilare
- pseudomixoma peritonei – material mucinos în cavitatea peritoneală – necesită evacuare chirurgicală, se poate asocia cu mucocel apendicular sau carcinom apendicular

## **Carcinom endometrioid**

- tumoră epitelială
- 10-25% din tumorile maligne ovariene epiteliale
- frecvent chistice cu structuri papilare, uneori solide
- 1/3 se asociază adenocarcinomului endometrial
- 30-50% bilaterale
- 50% sunt diagnosticate în stadiul I
- prognostic bun, 55% supraviețuire între 5-10 ani

## **Carcinom cu celule clare**

- tumoră epitelială
- 5% din tumorile maligne ovariene epiteliale
- frecvent chistice
- 40% bilaterale
- 50% sunt diagnosticate în stadiul I
- recurență mai frecventă comparativ cu stadiile precoce ale cancerului epitelial

## **Tumora Brenner**

- tumoră epitelială
- voluminoasă, multichistică, cu mase polipoide în interior
- unilaterală
- frecvent diagnosticate în stadiul I

## **Tumora de granuloasă**

- tumoră cordoane sexuale
- cel mai comun tip de tumoră secretantă de estrogeni
- apare și la tinere, dar mai frecvent în menopauză
- simptomele sunt induse de hiperestrogenie (pubertate precoce izosexuală, metroragii, hiperplazie endometrială, adenocarcinoame, amenoree prin inhibarea ovulației)
- niveluri crescute de estradiol în ser și urină
- pot produce hormoni peptidici Inhibina care se corelează cu masa tumorală
- frecvent unilaterale
- volum variabil, de obicei solide, dar pot fi chistice sau mixte

## **Tecoame**

- tumoră cordoane sexuale
- tecoamele secretă estrogeni
- frecvent unilaterale solide
- apar la vârste avansate
- potențial malign scăzut

## **Fibroame ovariene**

- tumoră cordoane sexuale
- fibroamele nu sunt active endocrin
- frecvent unilaterale, solide
- apar la vârste medii
- rar se asociază sindrom Meigs, hidrotoraxul și ascita dispăre după extirparea fibromului
- potențial malign scăzut

## **Tumori cu celule Sertoli-Leydig (arenoblastoame-androblastoame)**

- tumoră cordoane sexuale
- 1% din toate tumorile maligne
- apar în special la vârstă tânără
- pot conține doar celule Sertoli, doar Leydig sau pot fi mixte

- unilaterale
- frecvent activitate de tip androgen, pot fi și nefuncționale, puține secretă estrogeni
- simptomele sunt date de hiperandrogenie (precocitate heterosexuale cu virilizare, oligomenoree, amenoree, defeminizare, hirsutism, îngroșarea vocii, clitoromegalie)
- hormoni androgeni crescători în plasmă

### **Disgerminomul**

- tumoră celule germinale
- 3-5% din tumorile maligne ovariene
- 50% din tumorile germinale ovariene
- 75% apar în decada a 2-a și a 3-a de viață
- este tumora malignă care apare cel mai frecvent în cursul sarcinii
- se poate asocia cu disgenezii gonadale, gonadoblastom, testicul feminizant, hermafroditism
- cel mai frecvent unilaterală
- solidă, dimensiuni medii 15cm
- poate conține celule Sertoli, Leydig, granuloase, sinciotrofoblastice (produc cantități mari de hCG)
- simptomele sunt date de hormonii secretați de diferitele tipuri celulare, unele pot fi inactive endocrin

### **Teratomul**

- tumoră celule germinale
- clasificate în mature și imature, gradul imaturității este corelat cu potențialul malign
  - Teratomul matur (chistul dermoid)
    - 20% din toate tumorile ovariene
    - 50% din toate tumorile ovariene apărute până la vârsta de 20 de ani
    - conține sebum și păr
    - transformarea malignă apare în 1-2% din cazuri aproape exclusiv în menopauză
  - Teratomul imatur
    - Apare cel mai frecvent la tinere sub 15 ani
    - Unilaterale
    - Conțin țesuturi embrionare imature (țesut nervos imatur)

### **Tumori metastatice**

Cele mai comune sedii primare sunt

- Sân (31%)
- Tract gastrointestinal (47%) cel mai frecvent colon și stomac – tumora Krukenberg adenocarcinom cu celule în inel cu pecete
- Uter (18%)

## Cancerul mamar

### Epidemiologie

Cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă la femei în țara noastră, cu aproximativ 6.660 cazuri noi și 3.000 decese în anul 2001. Aceste cifre reprezintă o incidență 58/100.000 și o mortalitate 26/100.000 în populația feminină. Tendința incidenței este de continuă creștere, fără modificarea mortalității, care se menține constantă în ultimii 20 ani la cca. 60-70%.

Ca specific pentru România, menționăm predominanța stadiilor avansate III-IV, procentajul scăzut al formelor noninvazive și al stadiilor I-II, numărul mic de laboratoare de anatomie patologică, personalul insuficient al acestora și accesibilitatea redusă la radioterapie. Cancerul mamar este vindecabil în proporții importante în stadiile inițiale și poate fi ameliorat frecvent și pe lungă durată în stadiile avansate. Conduita terapeutică este condiționată de stadiul bolii, vârsta bolnavei, statusul menopauzal și prezența receptorilor hormonal.

### Factori de risc:

- menarha precoce, înainte de 12 ani;
- menopauza tardivă, după 55 ani;
- femeile care au avut primul lor copil după vârsta de 30 de ani, sau cele care nu au avut copii;
- lipsa alăptării;
- obezitatea apărută după menopauză, când abundența țesutului adipos poate duce la creșterea nivelului de estrogen la femeie și prin urmare creșterea riscului de apariție a cancerului de sân;
- femeile care au avut în antecedente afecțiuni benigne ale sânelor și stări precanceroase (hiperplazii, displazii, metaplazii, distrofii și cancerul lobular în situ) ce pot duce la cancere invazive;
- cicatricile radiale (leziune de graniță);
- iradierea regiunii toracice (mai ales înainte de 30 de ani);
- dieta bogată în grăsimi, proteine și dulciuri rafinate. Studiile arată că țările industrializate cele mai afectate de poluare prezintă o frecvență mai ridicată a cancerului de sân. Explicațiile pentru aceasta ar putea fi variate, începând de la condițiile economice din aceste țări, care favorizează un regim alimentar bogat în grăsimi alimentare, îmbogățit cu substanțe chimice provenite din tratamentele cu pesticide și hormonale la care sunt supuse produsele alimentare. Aceste tratamente sunt suspectate că ar juca un rol important în apariția cancerului;
- contraceptivele orale-considerate ca factor de risc când sunt administrate înainte de prima sarcină sau pe o perioadă mai mare de 10 ani;
- transmiterea ereditară - moștenire directă a defectelor genetice specifice (BRCA1), transmitere modificată a unor gene (BRCA2), sindroame de agregare familială, predispoziție genetică dependentă de interacțiunile cu mediul - constau în prezența la membrii aceleiași familii a mai multor cancere colonice, gastrice și mamare;
- prezența unui risc crescut la descendentele unor mame cu cancer mamar (risc de 2 ori mai mare, mai ales când cancerul mamar a fost bilateral); de asemenea, există un risc crescut dacă în familie sunt mai multe rude de grad 1 și 2 cu cancer mamar

### Fiziopatologie

Cancerele invazive apar printr-o serie de modificări moleculare la nivel celular, aceste celule nu mai sunt distruse prin apoptoză și au o creștere continuă și necontrolată.



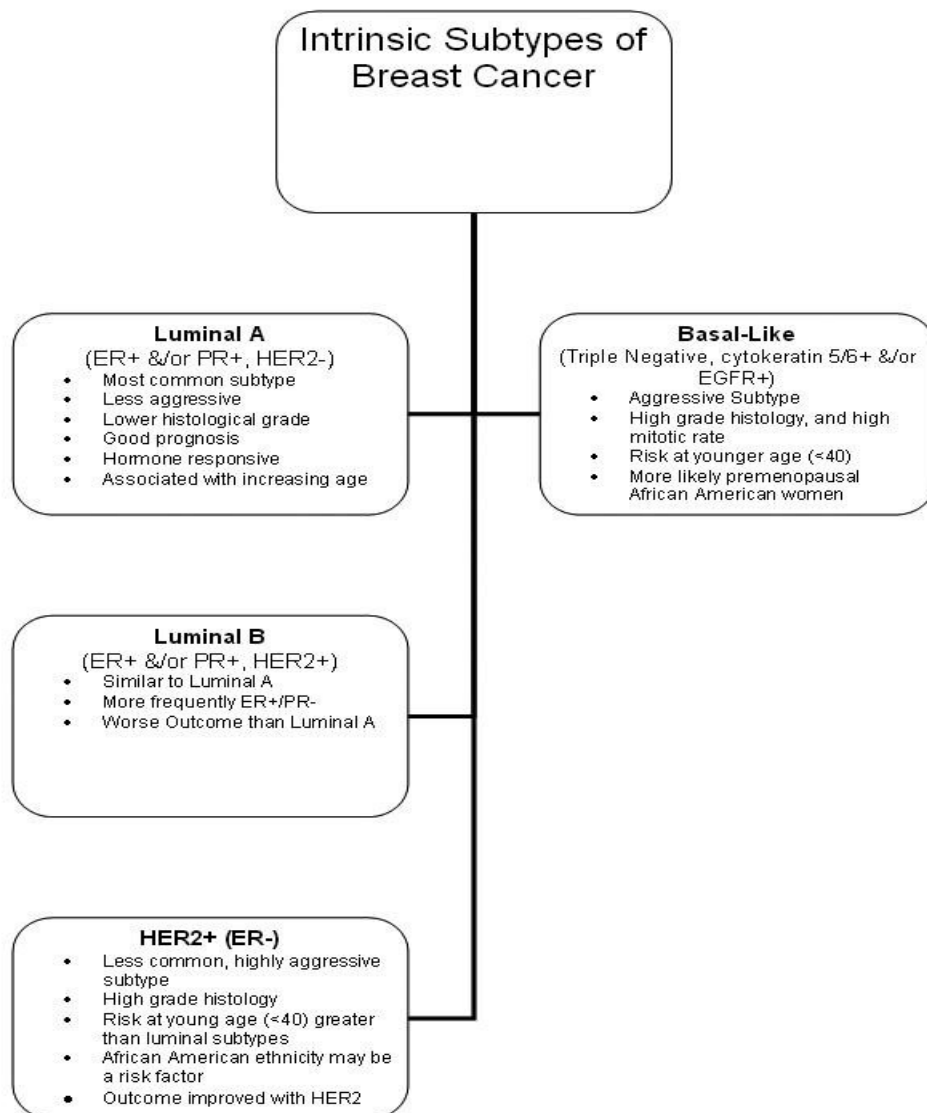
Evolutia bolii prezinta o faza de latentă și o faza asimptomatică. Cancerul mamar evoluează lent, timpul de dedublare fiind de aproximativ 100 de zile. Evolutia de la aparitia primei celule maligne până la o leziune de 5mm se face în 7-8 ani, iar de la acest nivel până la faza de tumora palpabilă se considera ca mai trec 2 ani. Succesiunea recunoscută este: celula a lobului sau canalului galactofor → hiperplazie simplă → hiperplazie atipică → cancer in situ → microcancer.

Extensia procesului proliferativ se poate produce în lungul canalului galactofor, multicentric, limfatic, sangvin.

Cancerul de san este hormonodependent, există mai multe subtipuri de leziuni, estrogen-receptor (RE) pozitive sau negative, progesteron-receptor (RP) pozitive sau negative și cele cu prezenta sau absenta receptorilor pentru factorul de creștere epidermal (HER2). Dozarea receptorilor se poate face în tumora primitivă, ganglioni sau metastaze. Cazurile receptor- pozitive răspund la hormonoterapie și au un prognostic mai bun.

Au fost confirmate următoarele 4 subtipuri de tumori ale sanului cu aberații genetice și epigenetice distincte:

- Luminal tip A
- Luminal tip B
- HER-2 pozitive
- Cancerul mamar triplu negativ



## Diagnostic

**Screening:** Pentru identificarea precoce a tumorilor mamare s-au recomandat diferite programe de screening:

- Auto-examinarea mamara;
- Examenul clinic efectuat de medic;
- Mamografia;
- Ultrasonografia;
- Rezonanta magnetica de screening.

**Auto-examinarea** mamara trebuie efectuată lunar, după menstruație, începând de la vârsta de 20 de ani. Auto-examinarea sanilor se face în fața oglinzii, în ortostatism, se evaluează asimetria sanilor, retractia tegumentului sau a mamelonului. Retractivitatea tegumentară se evidențiază la plasarea mainilor pe solduri sau ridicarea brațelor deasupra capului, poziții ce determină contractia mușchilor pectorali. Palparea fiecărui cadran și a axilei se va face și în decubitus dorsal.

**Mamografia** este cea mai bună metodă de depistare a cancerului în stadii incipiente, identifică leziuni ce nu pot fi detectate prin palpare. Se consideră că mamografia poate identifica cu până la 2 ani neoplasmul mamar înainte de momentul în care formațiunea atinge dimensiunile care permit diagnosticul prin palpare. Screeningul mamografic (două incidente pentru fiecare san) al femeilor peste 40 de ani asociat cu examenul clinic reduce mortalitatea cu 40%-50%. Femeile cu vârsta între 50-69 ani, trebuie să efectueze mamografia la fiecare 2 ani, în acest interval de vârstă incidența cancerului mamar este mai mare.

Mamografia este mai puțin sensibilă la femeile cu țesut mamar dens. Constatările mamografice care suspicionează malignitatea includ:

- Microcalcificări
- Tumori cu margini imprecis delimitate
- Tumori neregulate și cu spiculi
- Tumora solidă bine circumscrisă
- Creșterea densității mamare față de filmul anterior
- Densitate variabilă mamară

La femeile cu formațiuni mamare certe sau suspecte este indicată biopsia, indiferent de rezultatele furnizate de mamografie. Mamografia trebuie efectuată înainte de biopsie pentru a identifica zonele suspecte, precum și pentru examinarea sânului contralateral.

Există un sistem standard pentru analiza rezultatelor unei mamografii, numit **sistemul BI-RADS**.

BI-RADS folosește categorii cu numerele de la 0 la 6:

- 0 – rezultat neclar care necesită mai multe teste sau comparații cu mamografiile anterioare;
- 1 – nu există anomalii;
- 2 – nu există semne de cancer, dar sunt unele anomalii prezente, cum ar fi calcificări benigne;
- 3 – sunt prezente unele anomalii care sunt cel mai probabil benigne, dar necesită monitorizare;
- 4 – anomalii care ar putea fi canceroase, fiind necesară biopsia,
- 5 – anomalii foarte susceptibile de a fi cancer, fiind necesară o biopsie;
- 6 – există cancer care necesită mamografii pentru monitorizarea progresului.

**Ecografia:** este o metodă complementară mamografiei. Permite diferențierea între o masă solidă și un chist, dar și vizualizarea leziunilor atunci când sânii sunt densi. Este o metodă nedureroasă, recomandată femeilor sub 35 de ani, ai căror sâni sunt prea densi pentru a furniza o imagine clară în urma mamografiei.

**Examenul clinic:**

- La inspecție se urmărește volumul sanilor, mamelonul și areola, fosele supraclaviculare și regiunile axilare, se pot constata apariția inflamațiilor, edemului, asimetriilor sau retractiilor.
- La palpare se examinează fiecare cadran și mamelonul, la ambii sani și se precizează sediul, dimensiunea maximă, consistenta, limita și mobilitatea formațiunii față de peretele toracic. Dacă formațiunea este mai mică de 1 cm nu poate fi decelată clinic. Se va urmări eventuala dispariție a pliurilor cutanate, care reprezintă un semn de aderență incompletă provocată mai ales de tumori maligne. Aderența completă traduce infiltrarea tegumentului realizând aspectul de „coajă de portocală”.

**Biopsia** tumorii mamare suspectate și a adenopatiilor suspectate imagistic și /sau clinic este o intervenție necesară pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului de cancer.

Se realizează prin:

- puncție-biopsie,
- biopsie excizională.

Examenul histopatologic trebuie să precizeze:

- tipul histologic,
- volumul tumoral,
- nivelul invaziei tumorale (carcinom invaziv vs. carcinom in situ),
- gradul de diferențiere,
- statusul ganglionar: număr de ganglioni examinați/numărul de ganglioni invadați tumoral,
- statusul receptorilor hormonali [ER, PgR],
- statusul HER2,
- starea marginilor de rezecție în cazul intervențiilor chirurgicale.

Rezultatul testării ER și PgR determinat prin imunohistochimie trebuie să indice procentajul de celule cu ER și PgR pozitivi. Determinarea imunohistochimică a exprimării receptorului HER2 trebuie făcută în același timp cu receptorii hormonali, înaintea luării unei decizii terapeutice.

Principalele tipuri histologice de cancer mamar sunt :

- carcinoamele ductale
- carcinoamele lobulare

În plus, examinarea histopatologică va clasifica forma de cancer drept *invazivă* sau *neinvazivă ( in situ)*

**Diagnostic paraclinic și de laborator**

Pentru evaluarea extensiei, prezența metastazelor și stadializare (bilanț preterapeutic):

- Evaluare hematologică, hepatică, renală, fosfataza alcalină și calciu seric
- CT toracic, cerebral cu substanță de contrast
- CT abdomen și pelvis cu substanță de contrast sau IRM
- scintigrafie osoasă

## Stadializarea

---

**0** - celule maligne în interiorul ductelor mamare din sân, fără invazie în țesutul mamar normal adiacent.

**I** - tumoră < 2 cm, fără celule maligne prezente în ganglionii limfatici.

**II** Tumora <2 și >5cm, dar nu invadează peretele toracic sau interesează tegumentul cu invazia ganglionilor limfatici axilari care își păstrează mobilitatea

- **IIA** Tumora nu poate fi găsită în sân, dar celulele canceroase sunt găsite în ganglionii limfatici axilari și își păstrează mobilitatea

SAU

Tumora măsoară <2 cm și s-a extins la ganglionii limfatici axilari dar își păstrează mobilitatea

SAU

Tumora este > de 2 cm, dar <de 5 cm și nu s-a extins la ganglionii limfatici

SAU

Tumora este > de 2 cm, dar <de 5 cm și s-a extins la ganglionii limfatici axilari dar își păstrează mobilitatea

- **IIB** - Tumora este > 5 cm, dar nu s-a extins la ganglionii limfatici

**III** Tumora de orice dimensiune care poate invada și peretele toracic sau tegumentul, cu invazia ganglionilor limfatici axilari care își pierde mobilitatea, ganglionilor mamari interni, subclaviculari și supraclaviculari, dar fără metastaze

- **IIIA** – Tumora < 5cm și ganglioni axilari invadați tumoral, fixați între ei sau de alte structuri sau invadarea ganglionilor mamari interni

SAU

Tumora de peste 5 cm, cu invadare în ganglionii limfatici axilari care sunt lipiți unul de celălalt sau de alte structuri sau invadare în ganglionii limfatici mamari interni.

- **IIIB** - Tumoră cu invazie la nivelul peretelui toracic și/sau care invadează tegumentele supraiacente, cu invazia ganglionilor axilari ce își păstrează sau nu mobilitatea, sau invazia ganglionilor mamari interni
- **IIIC** - Se poate să nu fie găsit niciun semn al cancerului în sân sau tumoarea poate avea orice dimensiune și s-a răspândit la nivelul peretelui toracic și / sau la pielea sânelor și invazia ganglionilor axilari, mamari interni, subclaviculari și supraclaviculari

**IV** – prezența metastazelor viscerale, indiferent de mărimea tumorii sau invazia ganglionilor limfatici.

---

## Carcinomul ductal in situ (DCIS)

Apare de obicei la femei în postmenopauză. Utilizarea ca metodă de screening a mamografiei a crescut incidența diagnosticului și recurgerea la metode chirurgicale conservatoare.

Marea majoritate a cancerelor in situ sunt asimptomatice, iar descoperirea este intamplatoare.

Mai mult de 80% dintre carcinoamele in situ sunt descoperite mamografic. În anumite situații, rare, pacienta prezintă o formațiune tumorală palpabilă sau modificări ale mamelonului (indurație, retractorie, infiltrație, scurgere de mamelonară).

Examenul clinic poate identifica, în rare situații, o formațiune tumorală la nivelul sânelor.

Mamografia este cea mai comună investigație care ridică suspiciunea de carcinom ductal in situ. Principalul semn mamografic sugestiv pentru un DCIS este reprezentat de **calcificări** sau **microcalcificări insulare** sau **difuze**.

Diagnosticul de certitudine se obține întotdeauna prin biopsia incizională sau excizională a zonei suspecte.

Din punct de vedere anatomopatologic, se descriu trei tipuri de DCIS, în funcție de gradul de diferențiere al acestora: grad scăzut, moderat și înalt.

Carcinoamele in situ de grad jos au un aspect histologic similar normalului sau hiperplaziei atipice ductale, entitate benigna premergatoare acestuia. Carcinoamele intermediare au, in general, un ritm mai alert de proliferare, iar aspectul celulelor componente incepe sa difere de cel al celulelor normale.

De foarte multe ori, in buletinele histopatologice apare descrierea de "**comedo**" sau "**non comedo**" care este legata, practic, de numarul celulelor moarte la nivel tumoral. Tumorile non-comedo prezinta un numar scazut de asemenea celule. Semnificatia clinica este legata de potentialul agresiv. Tumorile comedo contin mai multe celule moarte, ca urmare a ritmului mai alert de proliferare si sunt mai agresive.

Femeile care sunt diagnosticate cu carcinom ductal in situ prezinta, indiscutabil, un risc semnificativ mai mare de a dezvolta un cancer invaziv in urmatoorii 5 ani de la diagnostic, comparativ cu femeile fara aceasta patologie.

### **Carcinomul lobular in situ (CLIS)**

Carcinomul lobular in situ nu se asociază cu numite trăsături caracteristice mamografice sau palpatorii, motiv pentru care este diagnosticat numai accidental. CLIS nu este privit ca un precursor al cancerului mamar, ci mai degrabă ca un marker al creșterii riscului cancerului de sân. Aceasta datorită faptului ca dezvoltarea ulterioară a unui cancer de sân se face cu aceeași frecvență în ambii sâni.

CLIS are tendința de a se dezvolta multifocal și bilateral. De aceea, excizia locală cu margini de siguranță adesea nu este posibilă și nici necesară. Ca atare, opțiunile de management includ prelungirea supraviețuirii, chimioprevenția sau mastectomia bilaterală profilactică.

Supravegerea poate include examinarea clinică bianuală și mamografia care alternează cu rezonanța magnetică.

### **Boala Paget a sânelui**

Acest tip de CDIS se prezintă ca un eritem eczematos focal la nivelul mamelonului. Celulele carcinomului ductal migrează la suprafața mamelonului, ca răspuns la acțiunea factorilor chemotactici secretați de celulele dermului, determinând distrugerea tegumentului. Este ușor de diagnosticat histologic. În urma exciziei mamelonului afectat sub anestezie locală.

Evaluarea trebuie de asemenea sa includă examinarea clinică amănunțită, întrucât o masă tumorală asociată este identificată în aproximativ 60% din cazuri.

### **Mastita carcinomatoasă**

Această formă reprezintă 2-5 % din toate cancerele sânelui. **Acesta reprezinta o entitate separata din punctul de vedere al prognosticului si al evolutiei, fiind una dintre cele mai agresive forme de cancer mamar care afecteaza femeile de orice varsta si foarte rar barbatii.**

In mastita carcinomatoasa, celulele canceroase blocheaza vasele limfatice de la nivelul sanului, ceea ce duce la inflamarea acestuia si a tegumentului supraincent

Simptomatologia se instaleaza, in general, rapid, se caracterizează prin:

- Clinic: sân mărit, tensionat, dureros, cald, eritematos aspect de ‘coajă de portocală’, edematos, mamelon retractat, tumoră greu de identificat sau neidentificabilă;
- De regulă febra și leucocitoza lipsesc;
- Semnele inflamatorii pot fi prezente la o parte a sânelui
- Dublarea volumului tumorii în 6 luni, fără alte semne
- Potențialul metastatic este remarcabil; această formă este considerată o boală cu diseminare de la început
- Evoluția fatală cvasiconstantă Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate într-un stadiu avansat. In general, progresia bolii se deruleaza in saptamani sau luni.

Singura procedura diagnostica confirmatorie este biopsia tumorală, în situația în care tumora este evidentă, sau biopsia cutanată urmată de examenul histopatologic. Mamografia, examenul ecografic sau Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) sunt investigații preliminare care sugerează diagnosticul.

Marea majoritate a cancerelor mamare inflamatorii sunt cu receptori hormonali negativi. De asemenea, adeseori, cancerul mamare inflamator nu exprimă gena HER 2 și, ca urmare, nu beneficiază de tratament cu anticorpi antiHER 2.

Odată stabilit diagnosticul, este necesară încadrarea într-un stadiu clinic. În vederea stadializării, se recomandă investigații imagistice de înaltă performanță de genul Computer Tomografiei (CT), Rezonanței Magnetice Nucleare (RMN), Scintigrafiei osoase sau Tomografiei cu Emisie de Pozitroni (PET-CT). Marea majoritate (dacă nu totalitatea) cazurilor de cancer mamar inflamator sunt descoperite în stadiile III sau IV de boală.

### OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN CANCERUL MAMAR INFLAMATOR

Sunt similare cancerului mamar, în general, și includ intervenția chirurgicală, chimioterapia, terapia țintă, hormonoterapia și, în ultimul rând, radioterapia.

Deoarece în cancerul mamar inflamator există o afectare difuză a sânului și a cailor limfatice cutanate, este imposibilă îndepărtarea sânului fără ca marginile de rezecție să nu fie contaminate tumoral. Marginile de rezecție cu celule tumorale reprezintă premisa recidivei în imensa majoritate a cazurilor.

De asemenea, o intervenție chirurgicală intempestivă într-o asemenea situație ar fi un mod sigur de accentuare a riscului de metastazare și, de aceea, este total contraindicată, iar principalul tratament într-o mastită carcinomatoasă rămâne tratamentul neoadjuvant.

Tratamentul neoadjuvant urmărește stingerea focarului inflamator tumoral și transformarea bolii într-una operabilă 100%. În ceea ce privește tipul de intervenție chirurgicală, standardul operator unanim acceptat este **mastectomia radicală modificată**. Tumorectomia sau sectorectomia, precum și mastectomia cu preservare de tegument sunt total contraindicate. Reconstrucția imediată este, de asemenea, contraindicată.

### Factori de prognostic

- -Invazia ganglionilor axilari
- -mărimea tumorii
- -invazia limfatică/vasculară
- -varsta pacientei
- -tipul histologic
- -răspunsul la terapia neoadjuvantă
- -prezența sau absența receptorilor de estrogen/progesteron
- -supraexpresia sau amplificarea genei HER2

### TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR NEINVAZIV (IN SITU)

Tratamentul carcinomului ductal in situ (CDIS) este chirurgical: se poate practica **sectorectomia** cu conservarea sânului sau **mastectomia totală**. În cazurile de CDIS în care nu se pot obține margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun, se indică o mastectomie (totală) simplă (MS). Aceasta este utilizată și în cazul unor leziuni localizate în 2 sau mai multe cadrane. Opțional se poate recurge la MS. La cererea pacientei, chiar dacă marginile de rezecție ale piesei de sectorectomie sunt negative, se practică MS. Tot opțional, după MS se poate face o reconstrucție mamară. După intervenția chirurgicală conservatoare se recomandă radioterapie (50 Gy/5 săptămâni). La pacientele cu tumoră ER+ se administrează **tamoxifen**. La pacientele cu CDIS nu este necesară limfadenectomia axilară.

Nu se recomandă identificarea și biopsierea ganglionului santinelă odată cu sectorectomia la paciențele cu CDIS pur. Orice ganglion palpabil trebuie biopsiat. Biopsierea ganglionului santinelă la paciențele la care se practică mastectomie se recomandă când există dubiu asupra prezenței carcinomului invaziv, în tumorile foarte mari, difuze sau în cazul microcalcificărilor pluricentrice.

Tratamentul carcinomului lobar in situ (CLIS) este similar cu cel al CDIS cu excepția faptului că nu se recomandă intervenții conservatoare. Decizia terapeutică se poate lua de comun acord cu pacienta, putând fi efectuată mastectomia unilaterală sau chiar mastectomia bilaterală profilactică. Pentru reducerea riscului de cancer invaziv se poate administra tamoxifen. La paciențele care s-au decis pentru intervenție chirurgicală se practică mastectomia bilaterală profilactică, de obicei cu reconstrucție mamară imediată. Radioterapia și chimioterapia nu au nici un rol în tratamentul CLIS.

### **TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR INVAZIV OPERABIL STD I, II si IIIA (T3N1M0)**

Tratamentul chirurgical constă în: chirurgia conservatoare de organ (rezeția tumorală largă cu limfadenectomie axilară completată ulterior cu radioterapia) sau mastectomia radicală modificată. Ca o opțiune legată de mastectomie trebuie menționată reconstrucția mamară. Ea poate fi luată în discuție în toate cazurile de MRM (mastectomie radicală modificată) sau MS (mastectomie simplă). Reconstrucția mamară nu are impact asupra riscului de recurență sau asupra supraviețuirii, dar îmbunătățește calitatea vieții.

*Iradierea sânului după intervenția chirurgicală conservatoare este tratament standard.*

Iradierea peretelui toracic post mastectomie radicală se recomandă pentru paciențele cu: tumoră mai mare de 5 cm, mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi, ganglion(i) axilar(i) pozitiv(i) dar cu efracție capsulară, margine de rezeție pozitivă sau la distanță mai mică de 1 mm față de tumoră. (Marginile de rezeție sunt considerate ca inadecvate dacă sunt sub 1 mm și adecvate dacă sunt peste 10 mm.

Chimioterapia adjuvantă se asociază cu scăderea riscului anual de recădere și a riscului anual de deces la paciențele în pre și post menopauză. Chimioterapia adjuvantă se utilizează mai ales la paciențele cu risc intermediar sau risc crescut.

Chimioterapia neoadjuvantă este indicată paciențelor cu tumori mari, care în afara dimensiunilor tumorale întrunesc criteriile pentru excizie limitată și doresc acest tip de intervenție.

Paciențele cu tumori ER și/sau PR pozitive indiferent de vârstă, statusul ganglionilor limfatici axilari, sau efectuarea chimioterapiei adjuvante, au indicație de hormonoterapie adjuvantă. De asemenea au indicație de hormonoterapie paciențele cu status hormonal incert.

### **TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR INVAZIV INOPERABIL STD IIIA (FARA T3N1M0), STD IIIB SI IIIC.**

Se practică chimioterapie neoadjuvantă, pentru paciențele cu răspuns la tratamentul neoadjuvant se poate practica mastectomie radicală sau excizie limitată cu limfadenectomie axilară, urmată de radioterapie. Paciențele care nu răspund la tratamentul neoadjuvant, vor fi supuse tratamentului radioterapic radical cu doze de iradiere mai mari, cu suplimentarea dozei pe eventualele relicvate, pentru îmbunătățirea controlului local. Postoperator este indicată chimioterapia (până la numărul total dorit de cicluri, în funcție de factorii de prognostic) și hormonoterapia pentru paciențele cu tumori hormono-responsive. La paciențele cu tumori HER2 pozitive trebuie administrat **trastuzumab** timp de 1 an. Hormonoterapia și trastuzumabul pot fi administrate concomitent cu radioterapia.

### **TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR INVAZIV STD IV**

Scopurile tratamentului sistemic al neoplasmului mamar metastatic sunt prelungirea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții. Aceasta face ca tratamentul optim al acestor paciențe să fie acela care aduce toxicitățile cele mai mici.

La pacientele cu prezența metastazelor de la debut nu se recomandă intervenția chirurgicală pentru tumora primară decât în cazuri atent selecționate, cu scop paliativ sau pentru tratamentul complicațiilor (durerea, sângerarea sau suprainfecția). Radioterapia este indicată ca tratament paliativ.

Chimio-hormonoterapia, asociată sau nu cu trastuzumab este indicată în tratamentul bolii metastatice. Bifosfonații se recomandă pentru pacientele care prezintă numai metastaze osoase, mai ales dacă acestea sunt predominant litice sau dacă prezintă hipercalcemie. Bifosfonații reduc hipercalcemia, ameliorează simptomele și scad riscul de producere a fracturilor în os patologic.

Hormonoterapia joacă un rol cheie în managementul bolii metastatice datorită ratelor bune de răspuns și toxicității reduse. Tipul terapiei se stabilește în funcție de statusul menopauzal al pacientei și de agresivitatea bolii; pacientele cu tumori cu receptori pozitivi trebuie să primească hormonoterapie, cu excepția situațiilor în care agresivitatea clinică a metastazelor viscerale impune obținerea rapidă a unui răspuns, când este indicată chimioterapia. În cazul în care tumora se dovedește rezistentă la hormonoterapie se recomandă efectuarea chimioterapiei.

### **Monitorizarea pacientelor cu cancer mamar**

În primii 3 ani evaluarea pacientelor se face la fiecare 3-6 luni, iar după 3 ani la 6-12 luni.

Monitorizarea constă în anamneza, examen clinic și probe biologice uzuale. Prima mamografie fiind indicată la 6-12 luni de la încheierea radioterapiei sau chimioterapiei, apoi efectuarea mamografiei se realizează anual.

Pentru pacientele în curs de tratament cu Tamoxifen se recomandă consult ginecologic anual.