



DOI: 10.5281/zenodo.7306022

UDC: 618.19-006.6-089-085.357

ACTUALITĂȚI ÎN TACTICA DE TRATAMENT A PACIENTELOR CU CANCER MAMAR CONFORM SUBTIPULUI LUMINAL. REVIUL LITERARATURII

RECENT TREATMENT TACTICS FOR THE PATIENT WITH LUMINAL BREAST CANCER. LITERARY REVIEW

Elena Pavlic¹, student, anul VI, Lilia Bacalim², dr.șt.med., asistent universitar

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Catedra de oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării a fost de a analiza informația și dovezile existente din literatura de specialitate, referitor la tactica de tratament a pacienților cu cancer al glandei mamare.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile științifice ce relatează informații referitor la tactica de tratament a pacienților cu cancer al glandei mamare conform subtipului luminal. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar, PubMed, PubMed Central și literatura medicală internațională. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: "breast cancer", "luminal subtype", "estrogen receptor", "radical mastectomy".

Rezultate. Au fost identificate 51 publicații științifice care reflectă dovezi actuale referitor la tratamentul modern al cancerului glandei mamare.

Concluzii. Tratamentul modern al cancerului glandei mamare este complex, fiind în strânsă legătură cu caracteristicile imunohistochimice ale tumorii, profilul genetic, vârsta pacientei, rezultatul analizei histologice, gradul de diferențiere, precum și stadiul maladiei. Majoritatea cancerelor de glandă mamară, imunohistochimic sunt subtipurul luminal A sau B, prin urmare, tratamentul hormonal adjuvant medicamentos sau chirurgical reduce semnificativ rata recurenței și a mortalității. În stadiile incipiente, tratamentul combinat (chirurgical și hormonoterapic) demonstrează rate de supraviețuire mai mari în comparație cu mastectomiile radicale de sine stătător.

Cuvinte cheie: cancer mamar, subtipur luminal, receptor de estrogen, mastectomie radicală

Summary

Objectives. The aim of the study was to analyze evidence based data from existing sources, regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer.

Material and methods. Google Scholar and PubMed, Central PubMed and international medical literature search engines were used to find evidence based data regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer. The following keywords were used for search: "breast cancer", "luminal subtype", "estrogen receptor", "radical mastectomy".

Results. There were identified 51 scientific publications that reflect current evidence regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer.

Conclusions. The modern treatment of breast cancer is complex and depends on the immunohistochemical characteristics, genetic profile, age, histological results and stage of the tumor. Most breast cancers are diagnosed at an early stage and are hormone positive receptors, therefore adjuvant treatment with hormone therapy significantly reduces the rate of recurrence and mortality. In the initial stages, combined treatment (surgical and hormonal) has higher survival rates compared to radical mastectomies. According to the latest studies, local radiotherapy can induce immunotherapeutic effects in patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer, luminal subtype, estrogen receptor, radical mastectomy

Introducere

Actualitatea problemei abordate

Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă cea mai frecventă afecțiune malignă și principala cauză de mortalitate a femeilor dintre toate bolile oncologice [1]. Datorită frecvenței sale ridicate, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2020, 2,3 milioane de femei au fost diagnosticate cu CGM, ocupând primul loc după prevalență [2]. La începutul deceniului trecut, în majoritatea țărilor din Europa de Vest

și în cele nord-americane, s-a înregistrat o ușoară diminuare a mortalității prin CGM, datorită utilizării pe scară largă a screening-ului mamografic, pe când, în țările din centrul și estul Europei, s-au înregistrat tendințe persistente de majorare a indicelui de mortalitate prin această neoplazie [3]. În Republica Moldova, în anul 2020, incidența cancerului glandei mamare a constituit 28,7‰, prevalența – 567,7‰, iar mortalitatea – 13,7‰. Când tumorile mamare sunt detectate și tratate în stadii incipiente, șansele de supraviețuire sunt foarte mari [4, 6].

Identificarea factorilor asociați cu o incidență crescută

a dezvoltării CGM reprezintă o importanță vădită pentru screeningul acestei maladii [5, 7]. Aici se includ: vârsta înaintată, genul feminin, istoricul personal, rezultatul analizei histologice, istoricul familial de CGM, în special cu mutații la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2, factorii de risc reproductivi, utilizarea estrogenilor exogeni [8].

Stadializarea clinică se efectuează printr-o combinație atât de examinări clinice, cât și radiologice, criteriile de bază incluzând dimensiunea tumorii primare (T), afectarea ganglionilor limfatici regionali (N) și metastazarea la distanță (M) [9].

Evaluarea pacientei care necesită tratament începe cu aprecierea stadializării clinice. Prezența metastazelor la distanță constituie o contraindicație pentru tratamentul chirurgical, terapia sistemică fiind tratamentul de elecție. De asemenea, tratamentul CGM, pe lângă stadializare, este în corelație strânsă cu analiza histologică, subtipurile moleculare și sensibilitatea la hormonoterapie, vârsta și starea generală a pacientei [10].

CLASIFICAREA MOLECULARĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

(Conferința Internațională de cancer de sân St. Gallen, 2015) [11]

Subtipul luminal A

ER+ și/sau PR \geq 20%, HER-2/neu- și Ki-67 <14% (negativ)

Subtipul luminal B:

- ER+, orice PR, HER-2/neu+ și orice Ki-67

- ER+ și/sau PR- <20%, HER-2/neu- și o expresie înaltă Ki-67 \geq 20% (pozitiv)

Subtipul HER-2neu/+

ER-, PR-, HER-2/neu+

Subtipul TNBC (triplu negativ)/basal-like

ER-, PR-, HER-2/neu-

Subtipul normal-like

ER-, PR-, HER-2/neu-, EGFR+, CK 5/6+

Ținta tratamentului este de a reduce riscul recidivei locale și a metastazelor ulterioare. În cazuri mai grave, pentru pacientele cu diseminare sistemică a procesului neoplazic, terapia sistemică este utilizată ca terapie paliativă [6, 12, 25].

Material și metode

Au fost analizate și studiate publicațiile științifice cu referire la tratamentul CGM în dependență de subtipul luminal, accentul fiind pus pe tratamentul chirurgical radical, tratamentul chimioterapic, radioterapic și hormonoterapic. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar, PubMed, PubMed Central, precum și literatura medicală internațională. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: “breast cancer”, “luminal subtype”, “estrogen receptor”, “radical mastectomy”.

Rezultate și discuții

Tratamentul cancerului glandei mamare și controlul semnelor clinice locale

Decizia privind tactica de tratament este în strânsă corelație cu dimensiunea și localizarea formațiunii primare,

caracterul uni- sau multicentric, precum și aspectul anatomopatologic (subtipul luminal, forma histologică și gradul de diferențiere) al tumorii, dar și vârsta și starea generală a pacientei. Tratamentul chirurgical are un rol important în controlul semnelor clinice locale. Volumul intervenției chirurgicale a evoluat pe parcursul timpului [13, 14]. În anul 1891, Halsted a propus mastectomia radicală, în cadrul căreia se înlătura glanda mamară, nodulii limfatici superficiali și profunzi, precum și ambii mușchi pectorali [15]. În rezultatul acestei intervenții chirurgicale se obține un control local pozitiv, însă procedura dată se manifesta prin complicații tardive și caracter mutilant. Mai apoi, în anul 1904, Patey a propus mastectomia radicală cu păstrarea mușchiului pectoral mare, iar în 1972, Madden a recomandat, pe lângă păstrarea mușchilor pectoral mare și mic, o reducere a exciziei pielii și limitarea disecției axilare la nivelul 1 și 2 după Berg [16, 17]. Mastectomia tip Madden, fiind numită și Mastectomia Radicală Modificată (MRM) a devenit standardul de aur, fiind pe larg aplicată în întreaga lume atunci când tratamentul conservativ este imposibil [18]. Pe lângă MRM, în stadiile incipiente, sunt indicate intervenții chirurgicale minime ce includ înlăturarea locală a tumorii prin lumpectomie, sectorectomie sau cadranectomie cu/fără limfadenectomie axilară. Informația raportată de *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) (2018), demonstrează faptul că rata de supraviețuire generală pe parcursul a șapte ani prezintă rezultate similare la pacientele cu CGM după cadranectomie sau lumpectomie, urmată de radioterapie, comparativ cu pacientele după MRM [19-20]. În ultimii ani, un număr mare de studii au demonstrat o eficiență sporită cu majorarea ratei de supraviețuire a pacienților după sectorectomie în asociere cu tratamentul sistemic adjuvant, comparativ cu mastectomia radicală în stadiul incipient fără tratament adjuvant [22]. Pentru pacientele care dezvoltă recidive după intervenția chirurgicală minimă, standardul actual de îngrijire este o mastectomie radicală [23].

Conform altor studii, riscul de recidivă la 10 ani este mai mic după mastectomie în comparație cu terapia conservativă (8–12% vs. 15–20%) [24-26]. Factori de risc majori pentru recidiva post-mastectomie sunt dimensiunea tumorii primare (mai mare de 4 cm) și un număr de 4 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari pozitivi. Recidivele post-mastectomie în majoritatea cazurilor sunt limitate la peretele toracic, ganglionii limfatici regionali, în deosebi, cei supraclaviculari [27].

După operațiile radicale, cu scop de îmbunătățire a calității reconstrucției mamare, au fost dezvoltate proceduri mai puțin invazive, în special Mastectomia Skin-Sparing (SSM), care permite conservarea unui strat foarte subțire de piele prin intermediul unei incizii peri-areolare circulare [28]. Această tehnică trebuie însoțită de o reconstrucție imediată [29].

O altă alternativă terapeutică radicală o reprezintă tratamentul conservativ al CGM, prin chimioterapie, radioterapie sau hormonoterapie, fiind posibilă datorită screeningului și diagnosticării acestei maladii în stadii incipiente [30].

Tratamentul conservativ adjuvant reduce riscul recidivei ulterioare. În urma a 10 studii randomizate, tratamentul

conservativ adjuvant a redus riscul de recidivă locală după intervenție chirurgicală în 26% dintre paciente, comparativ cu 7% dintre paciente care nu au fost supuse tratamentului adjuvant [31].

Importanța radioterapiei după intervenția chirurgicală în volum de sectorectomie sau lumpectomie este discutabilă, deoarece nu există dovezi clare privind eficiența sa, însă, în mediu diminuează riscul de recidivă locoregională cu circa 70% [32, 33]. În cadrul unei meta-analize raportată de *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) în anul 2015, unde au fost incluse 10801 paciente, a fost demonstrat că radioterapia reduce proporțional rata de decese anuale cu 1/6, iar rata anuală de insuficiență poliorganică acută a fost redusă cu 50% [34]. Totodată, pacientele cu vârsta peste 65 de ani cu diametrul tumorii < 3 cm și noduli limfatici negativi, cu RE+ care primesc tamoxifen, pot omite radioterapia datorită ratei scăzute de recidivă locală în acest lot [12, 35]. În general, radioterapia este bine tolerată, însă în cadrul unui studiu care a inclus 2168 de paciente, tratate în perioada 1958-2001, s-a demonstrat că incidența maladiei de ischemie a cordului a crescut liniar cu 7,4% pentru doza de 40 Gy. În majoritatea cazurilor au fost afectate pacientele cu maladii cardiovasculare preexistente [35].

Efectele tratamentului conservativ al CGM sunt influențate de factorii de risc responsabili de apariția recidivelor locoregionale. Cei mai importanți factori de risc reprezintă: vârsta 35-40 ani, stadiile avansate, mutațiile la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2, afectarea ganglionilor limfatici regionali, prezența celulelor maligne în marginile de rezecție, prezența semnelor de invazie perivasculară și perineuronală postoperatorie, tumorile slab diferențiate, subtipul molecular triplu negativ. Contraindicații absolute pentru tratamentul conservativ reprezintă: microcalcificări difuze, tumori masive care nu pot fi excizate cu marginile de rezecție negative, formele difuze ale CGM, afectarea ganglionilor limfatici regionali sau prezența metastazelor. Contraindicațiile relative sunt reprezentate de bolile țesutului conjunctiv (sclerodermia, lupusul eritematos sistemic), tumori > 5 cm, marginile de rezecție pozitive [34].

Progresele recente în terapia sistemică a CGM

Chimioterapia (CHT), hormonoterapia și terapia *target* sunt terapiile sistemice utilizate pe larg în gestionarea CGM [1]. Conform datelor raportate de Micog JS. și colab. (2017), utilizarea unui regim de chimioterapie de generația I, cum ar fi ciclofosamid, metotrexat și 5-fluorouracil (CMF), într-un ciclu de 6 luni, reduce cu 25% riscul de recidivă pe o perioadă de la 10 până la 15 ani [35]. Alte studii au raportat că regimurile pe bază de antraciline sunt asociate cu un risc redus de recidivă și mortalitate în comparație cu CMF [36].

De la începutul anilor 1980, a crescut interesul pentru administrarea chimioterapiei neoadjuvante în rezultatul efectelor pozitive obținute la pacientele cu stadiu local avansat al CGM [26]. Scopul tratamentului sistemic neoadjuvant fiind diminuarea dimensiunii tumorii primare, astfel fiind posibilă efectuarea unei intervenții chirurgicale radicale.

La Conferința Internațională din St. Gallen (2015), un grup de experți au sugerat că indicațiile pentru chimioterapie adjuvantă în CGM, în stadiu incipient, includ subtipul

molecular triplu negativ, HER2/neu+, tumorile cu receptori hormonali negativi sau slab pozitivi, indecele Ki-67 ridicat, tumorile slab diferențiate și nediferențiate (G3 și G4), afectarea a 3 sau mai mulți ganglioni limfatici, iar în cazurile de RE (receptor de estrogen) pozitivi și HER2/neu-, când dimensiunea tumorii este > 1 cm sau are loc implicarea ganglionilor limfatici axilari [11].

Antracilinele (doxorubicina sau epirubicina) și taxanii, sunt regimurile CHT moderne utilizate pentru tratamentul CGM. Perioada de timp de la 3 până la 6 luni este indicată pentru chimioterapia adjuvantă și neoadjuvantă. Peto R. și colab. din cadrul EBCTCG (2012) au demonstrat că, printre 100.000 de paciente înscrise în 123 de studii randomizate, riscul de recidivă a bolii, mortalitate prin CGM și mortalitate generală se reduce după utilizarea regimurilor pe bază de antraciline-taxan, comparativ cu regimurile pe bază de numai antraciline, indiferent de starea receptorilor hormonali. În general, această meta-analiză a sugerat că 4 cicluri de chimioterapie pe bază de antraciline au fost echivalente cu 6 cicluri de chimioterapie CMF, în timp ce adăugarea unui taxan la un regim de chimioterapie pe bază de antraciline a redus mortalitatea prin CGM cu circa 24% [36]. În cazul pacientelor cu patologii cardiovasculare, un regim precum docetaxel plus ciclofosamidă este preferabil pentru o durată mai scurtă a tratamentului și capacitatea de a evita riscurile de toxicitate cardiacă și leucemie acută secundară asociată cu administrarea de antraciline [34-36].

Cardiotoxicitatea reprezintă una din problemele esențiale la utilizarea trastuzumabului și antracinelor pentru pacientele cu CGM în stadii local avansate HER2/neu+ [37].

Într-un studiu din 2019, realizat de Arun B. și colab., riscul de progresare al CGM la purtătorii de mutații la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2 se reduce cu până la 45% atunci când au fost tratați neoadjuvant cu antraciline plus taxani [36, 37]. Recomandările internaționale privind tratamentul chimioterapic adjuvant conform subtipurilor luminale în CGM sunt redată în tabelul 1.

Majoritatea pacientelor cu CGM sunt diagnosticate într-un stadiu incipient și sunt receptori hormonali (RH) pozitive și cu HER2/neu-. Ținta hormonoterapiei (HT) în CGM reprezintă calea receptorilor de estrogen. S-a demonstrat că tratamentul adjuvant al CGM RH+ în stadiu incipient cu tamoxifen, timp de cel puțin 5 ani, reduce rata de recidivă cu aproximativ jumătate în primii 10 ani și reduce mortalitatea prin CGM cu aproximativ 30% în primii 15 ani. Astfel, cinci ani de terapie endocrină adjuvantă reprezintă un standard pentru pacientele cu CGM în stadiu incipient LUM A și LUM B [37].

Utilizarea hormonoterapiei în CGM este indicată în subtipurile luminale A și B care sunt sensibile la preparatele hormonale (RE+ RP+) indiferent de vârstă, funcția reproductivă, stadiul bolii, statusul HER2/neu, administrarea tratamentului chimioterapic sau a terapiei anti-HER2/neu [38]. Morfologic, CGM ce au ≥1% din celule cu colorare pozitivă pentru RE sunt considerate RE-pozitive, iar cele cu ≥1% din celule cu colorare cu RP sunt considerate RP-pozitive. Subtipurile de RE cu niveluri scăzute de pozitivitate (1-10%) tind să se comporte mai mult ca tumori RH-negative.

Tabelul 1

Recomandările internaționale în tratamentul chimioterapic adjuvant al CGM

	St. Gallen Consensus Conference 2017 [38]	National Comprehensive Cancer Network 2017 [39]
Tumori HER2/neu pozitive	CHT adjuvantă pentru tumorile > 0,5 cm și/sau ganglioni limfatici pozitivi și tratament anti-HER2/neu cu trastuzumab	CHT adjuvantă pentru tumorile > 0,5 cm și/sau ganglioni limfatici pozitivi și trastuzumab
Tumori HER2/neu negative	RE negativi: - CHT adjuvantă pentru T1b și/sau ganglioni limfatici axilari pozitivi	RE negativi: - CHT adjuvantă pentru tumori ≥ 1 cm și/sau ganglioni limfatici axilari pozitivi - Tumori 0,5 – 1,0 cm.
Tumori HER2/neu negative	RE pozitivi: - Hormonoterapie (HT) pentru tumorile pT1a, pT1b, pN0, proliferație celulară redusă sau "risc genomic" redus - În asociere cu CHT dacă sunt RE pozitivi cu un "risc genomic" intermediar/ridicat sau ganglioni limfatici pozitivi - În asociere cu CHT pentru tumorile cu expresie RE și RP (receptor de progesteron) scăzută; T3 și/sau N2-3; grad de proliferare înalt a Ki-67	RE pozitivi: - CHT adjuvantă în caz de ganglioni limfatici pozitivi

Există o serie de tipuri de hormonoterapie [39], precum:

- Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (MSRE) ce blochează RE de pe suprafața celulelor din componența glandei mamare, pentru a preveni legarea estrogenului de receptori. Un astfel de preparat este tamoxifenul.

- Antagoniștii selectivi ai receptorilor de estrogen (ASRE), cum ar fi fulvestrant, acționează în manieră similară MSRE, însă au și acțiune de reducere a numărului de RE.

- Supresia (blocarea) funcției ovariene cu ajutorul analogilor hormonului de eliberare a gonadotropinei corionice (GnRH) sau prin metode chirurgicale (ovariectomie) cu scop de a reduce producerea estrogenului la nivelul ovarelor.

- Inhibitorii de aromatază reduc producția de estrogen din țesuturi și alte organe, diferite de ovare, fiind eficienți numai la pacientele aflate în perioada de menopauză, cu excepția cazurilor în care funcția ovarelor este suprimată (nivelurile de estrogen sunt reduse artificial) la pacientele aflate în perioada de premenopauză. Anastrozol, letrozol și exemestan sunt inhibitorii de aromatază.

Supraviețuirea pacientelor cu RE slab pozitivi este intermediară între cea a grupurilor RE pozitivi și RE negativi [40]. *Societatea Americană de Oncologie Clinică* (ASCO) (2020) sugerează că riscurile și beneficiile terapiei hormonale ar trebui discutate la pacientele ale căror tumori au un nivel scăzut de expresie a RE [37].

Ghidurile de tratament recomandă ca inhibitorii de aromatază (IA), precum anastrozolul, să fie incluși, de obicei, în tratamentul pacientelor aflate în postmenopauză cu CGM RH+. Unele paciente premenopauzale pot beneficia și de îndepărtarea chirurgicală sau supresia chimică a ovarelor, care sunt principala sursă de estrogen înainte de menopauză [35, 36]. Ovariectomia chirurgicală este ireversibilă, cu consecințele ulterioare ale menopauzei, cum ar fi infertilitatea și riscul crescut de osteoporoză și boală coronariană. Beneficiile potențiale ale acestei abordări includ scăderea nivelului de estrogen cu circa 95% și reducerea riscului de cancer ovarian la pacientele cu mutații ale genei BRCA. Beneficiul major al antagoniștilor GnRH utilizat în

ovariectomia chimică, față de intervențiile chirurgicale, sunt păstrarea fertilității și limitarea efectelor adverse ale menopauzei, cum ar fi osteoporoză. S-a observat un beneficiu semnificativ în favoarea tratamentului combinat dintre terapia hormonală și chimio-/radioterapia. Într-un studiu raportat de Agarwal S. și colab. (2014), rata de supraviețuire după tratamentul combinat este de 9,7 luni, comparativ cu 6,3 luni după tratamentul cu buserelină în monoterapie și 5,6 luni pentru tratamentul cu tamoxifen în monoterapie (P = 0,03) [37].

Datele EBCTCG (2018) au demonstrat că 5 ani de tamoxifen adjuvant reduce riscul de recidivă locală, contralaterală și la distanță a CGM cu 30-50% în primii 10 ani după diagnostic. În plus, mortalitatea prin CGM este redusă cu aproximativ o treime în primii 15 ani după diagnostic, indiferent de dimensiunea tumorii, de nivelul de afectare al ganglionilor limfatici, de utilizare a tratamentului chimioterapic adjuvant sau de alți factori, cum ar fi vârsta [37-38]. La întreruperea tratamentului hormonal înainte de 5 ani, ratele de recidivă și progresare din cauza CGM se majorează intens [39].

Mai recent, studiile au arătat că utilizarea prelungită a tamoxifenului adjuvant (10 ani față de 5 ani) reduce și mai mult riscul de recidivă și mortalitate a CGM, astfel încât ghidurile de practică clinică recomandă la momentul actual luarea în considerare a tratamentului adjuvant cu tamoxifen timp de 10 ani [39]. Cu toate acestea, ghidul *Societății Americane de Oncologie Clinică* (ASCO), recomandă evitarea administrării de tamoxifen pentru pacientele cu tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral, embolism pulmonar și atac ischemic [40].

Terapia *target* este, de obicei, indicată în aproximativ 17% dintre pacientele cu CGM HER2/neu intens pozitiv. Trastuzumab, primul medicament aprobat, este un anticorp monoclonal care vizează direct proteina HER2/neu [35,39]. Acest preparat, reduce riscul de recidivă și deces cu 52% dacă este combinat cu chimioterapie în CGM incipient, în comparație cu 33% când este administrat doar tratamentul

cu citostatice [40].

Pentru pacientele cu mutații la nivelul genelor BRCA1 și/ sau BRCA2, opțiunile de tratament sunt limitate în prezent, iar prezența acestor mutații este asociată cu vârsta mai tânără la momentul diagnosticului, caracteristicile evolutive agresive ale bolii și riscul sporit de recidivare loco-regională. În pofida tratamentului agresiv administrat, multe paciente recidivează sau prezintă metastaze la momentul diagnosticului inițial [37, 39, 40].

Concluzii

Tratamentul modern al cancerului glandei mamare este

complex, fiind în strânsă legătură cu caracteristicile imuno-histochimice ale tumorii, profilul genetic, vârsta pacientei, rezultatul analizei histologice, gradul de diferențiere, precum și stadiul maladiei. Majoritatea cancerelor de glandă mamară, imunohistochimic sunt subtipul luminal A sau B, prin urmare, tratamentul hormonal adjuvant medicamentos sau chirurgical reduce semnificativ rata recurenței și a mortalității. În stadiile incipiente, tratamentul combinat (chirurgical și hormonoterapic) demonstrează rate de supraviețuire mai mari în comparație cu mastectomiile radicale de sine stătător.

Bibliografie

- Vincent TD, Theodore SL, Steven AR. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of oncology - 11 edition. Wolters Kluwer, United States of America; 2019.
- Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018;18(1):171. Published 2018 Feb 9. doi:10.1186/s12885-018-4076-4
- Dent R, Valentini A, Hanna W, et al. Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e418-e425. doi:10.3747/co.21.1563
- Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer. *Am Fam Physician*. 2010;81(11):1339-1346.
- Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2021.
- Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. 2016;9(2):183-186.
- Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):255-282. doi:10.1007/s11523-021-00796-4
- Jossa V, Olivier F, Lifrange E, et al. From modified radical mastectomy to infra-radical mastectomy: a phase I study for surgical de-escalation focusing on pathological analyses. *Gland Surg*. 2021;10(6):1931-1940. doi:10.21037/gs-21-48
- Wu YT, Xu Z, Zhang K, et al. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1789-1797. Published 2018 Sep 26. doi:10.2147/TCRM.S176214
- Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med*. 2013;21(1):16-19. doi:10.5455/AIM.2013.21.16-19
- Wolff AC, Dowsett M. Estrogen receptor: a never ending story?. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):2955-2958. doi:10.1200/JCO.2011.35.4589
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126 Suppl 10(Suppl 10):2379-2393. doi:10.1002/cncr.32887
- Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(11):903-911. doi:10.1093/jnci/92.11.903
- Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19. doi:10.1097/00000658-190707000-00001
- Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13. doi:10.1038/bjc.1948.2
- Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*. 1972;175(5):624-634. doi:10.1097/00000658-197205000-00002
- Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(6):1048-1053. doi:10.1097/00006534-199106000-00006
- Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*. 2018;57(1):19-25. doi:10.1080/0284186X.2017.1403042
- Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):488-505. doi:10.3322/caac.21498
- Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer*. 2014;5(2):156-165. Published 2014 Jan 23. doi:10.7150/jca.7668
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2):CD005002. Published 2007 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2
- Sun ZH, Chen C, Kuang XW, Song JL, Sun SR, Wang WX. Breast surgery for young women with early-stage breast cancer: Mastectomy or breast-conserving therapy?. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(18):e25880. doi:10.1097/MD.00000000000025880
- Teven CM, Schmid DB, Sisco M, Ward J, Howard MA. Systemic Therapy for Early-Stage Breast Cancer: What the Plastic Surgeon Should Know. *Eplasty*.

- 2017;17:e7. Published 2017 Feb 21.
25. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*. 2018;21(6):529-535. doi:10.1080/13697137.2018.1514006
26. Parkes A, Arun BK, Litton JK. Systemic Treatment Strategies for Patients with Hereditary Breast Cancer Syndromes. *Oncologist*. 2017;22(6):655-666. doi:10.1634/theoncologist.2016-0430
27. Salhab M, Al Sarakbi W, Joseph A, Sheards S, Travers J, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: patient satisfaction and clinical outcome. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):51-54. doi:10.1007/s10147-005-0538-1
28. Vande Perre P, Toledano D, Corsini C, et al. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):957-965. doi:10.1002/mgg3.464
29. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366. doi:10.1200/JCO.19.02309
30. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast*. 2009;18 Suppl 3(0 3):S122-S130. doi:10.1016/S0960-9776(09)70286-3
31. Walsh EM, Smith KL, Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol*. 2020;47(4):187-200. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.05.010
32. Dieci MV, Vernaci G, Guarneri V. Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(1):35-42. doi:10.1097/CCO.0000000000000492
33. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. [published correction appears in *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848]. *Lancet* 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
34. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*. 2014;149(3):267-274. doi:10.1001/jamasurg.2013.3049
35. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158-1170. doi:10.1016/S1470-2045(16)30067-5
36. Zare H. Effects of *Salvia officinalis* extract on the breast cancer cell line. *SciMed J*. 2019;1(1):25-29. doi:10.28991/scimedj-2019-0101-4
37. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2028-2037. doi:10.1200/JCO.2005.04.3273
38. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;92(14):1143-1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
39. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(14):907-911. doi:10.1056/NEJM199504063321402
40. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):2817-2827. doi:10.1200/JCO.2000.18.15.2817

Recepționat – 14.04.2022, acceptat pentru publicare – 21.09.2022

Autor corespondent: Lilia Bacalim, e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Pavlic E, Bacalim L. Actualități în tactica de tratament a pacientelor cu cancer mamar conform subtipurii luminal. *Reviul literaturii* [Recent treatment tactics for the patient with luminal breast cancer. Literary review]. *Arta Medica*. 2022;84(3):40-45.