

Articole originale

## RĂSPUNSUL COMPLET LA CHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ ÎN CANCERUL MAMAR. EXPERIENȚA CLINICII I CHIRURGIE ONCOLOGICĂ IRO IAȘI

Iulian Radu<sup>1,2</sup>, Adrian Panuța<sup>2\*</sup>, N. Ioanid<sup>2</sup>, R. Vieriu<sup>2</sup>, D. V. Scripcariu<sup>2</sup>, V. Scripcariu<sup>1,2</sup>

Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" - Iași  
Facultatea de Medicină  
Departamentul de Chirurgie  
Institutul Regional de Oncologie, Iași

### Rezumat

Răspunsul anatomopatologic complet la chimioterapia neoadjuvantă prezintă interes practic pentru toate specialitățile implicate în tratamentul multidisciplinar al neoplasmului mamar. Vă prezentăm experiența Clinicii I Chirurgie Oncologică IRO Iași în tratamentul cancerului de sân și, în special, particularitățile clinico-biologice și imunohistochimice ale cazurilor cu răspuns complet la chimioterapia neoadjuvantă, în corelație cu datele literaturii de referință. **Cuvinte cheie:** cancer mamar, răspuns complet, chimioterapie neoadjuvantă.

**C**ancerul mamar (CM) în stadii avansate: IIB ( $T_2N_1M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ), IIIA ( $T_{0-3}N_2M_0$ ), IIIB ( $T_4N_{0-2}M_0$ ) și IIIC ( $T_{0-4}N_{3c}M_0$ ), non-metastatic, are indicație de chimioterapie neoadjuvantă. De menționat că în stadiul III există o înaltă probabilitate a prezenței celulelor tumorale circulante [1,2]. Chimioterapia neoadjuvantă (NAC – neoadjuvant chemotherapy) în cancerul de sân a fost concepută inițial ca și componentă a tratamentului multimodal al cazurilor local avansate, inoperabile *per primam* sau a celor care necesitau chirurgie radicală extensivă [3].

Aplicarea NAC în cazurile de CM operabil este controversată. Chiar dacă NAC este folosită și în cazurile de cancer mamar în stadii incipiente pentru a eradica eventuala boală metastatică ocultă, ratele de recidivă și deces sunt încă elevate în anumite subgrupuri de paciente. Folosirea NAC nu a demonstrat diferențe între supraviețuirea globală (OS – overall survival) sau supraviețuirea fără boală (DFS – disease free survival) în CM operabil în comparație cu cazurile chimiotratate adjuvant, dar poate fi folosită pentru a obține un *down staging* tumoral pentru a face posibilă

aplicarea chirurgiei conservatoare a sânului (BCS – breast conserving surgery)[4].

Nu există încă o definiție de consens pentru răspunsul anatomopatologic complet la chimioterapia neoadjuvantă (pCR – pathologic complete response) în cancerul mamar. În rapoartele recente de specialitate (publicate după anul 2013) pCR în cancerul mamar este definit ca absența rezidului tumoral invaziv atât în glanda mamară cât și în ganglionii limfatici axilari, indiferent de prezența pe piesa de rezecție a focarelor de carcinom *in situ* ( $ypT_{0/15}N_0$  sau  $ypT_0N_0$ ) [5] întrucât a fost demonstrat că supraviețuirea nu este influențată de prezența carcinomului noninvaziv post-neoadjuvantă fiind similară cu cea a cazurilor  $ypT_0N_0$ [6]. Având în vedere că ghidurile de referință nu menționează rolul carcinomului *in situ* pentru pCR în studiul de față am considerat ca și cazuri cu pCR doar pe cele cu  $ypT_0N_0$ , acest fapt probabil determină un nivel mai scăzut al incidenței pCR în cazuistica noastră față de alte studii.

pCR este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre chimioterapia preoperatorie și biologia tumorală dar factorii ce determină obținerea pCR

\* Adresă corespondență autor: Dr. Adrian Panuta, MD, Institutul Regional de Oncologie Iasi, E-mail: andrian.s.panuta@gmail.com

doar în anumite cazuri sunt incomplet elucidate [5]. Multiple studii demonstrează că pacientele cu CM care răspund complet la chimioterapia neoadjuvantă au și o mai bună supraviețuire pe termen lung. Răspunsul tumoral la NAC este un marker de prognostic dar și de predicție întrucât poate influența tactica de tratament ulterioară [7]. Incidența pCR la NAC diferă semnificativ între subtipurile moleculare de CM. Cancerul mamar triplu negativ (TNBC) are o incidență de 10-20% și este considerat un subtip molecular agresiv cu prognostic prost, dar în schimb acesta răspunde mult mai bine la NAC față de subtipurile luminal (ER/PR pozitive).

Cancerul de sân triplu negativ (TNBC – *triple negative breast cancer*) și HER2-type sunt asociate cu rate de pCR de până la 20%, aceste cazuri beneficiază teoretic de o creștere cu până la 36% a supraviețuirii globale [8,9]. Unul din multiplele studii care au urmărit eficiența NAC în diferite subtipuri moleculare a obținut următoarele rate ale pCR – 1.6%, 13.4%, 22.6%, și 23.8% la pacientele cu subtipurile moleculare luminal A, luminal B, HER2, și TNBC, respectiv, totodată rate crescute ale pCR au fost corelate cu nivelul elevat al indicelui de proliferare tumorală Ki67 (> 40%) și statutul negativ al receptorului de estrogen (ER)[10]. Chiar dacă subtipurile luminal prezintă rar pCR la neoadjuvanță, acestea au un prognostic mai bun prin rate scăzute de recidivă și datorită posibilității controlului bolii prin aplicarea tratamentului antiestrogenic.

### Obiectivul studiului

Evaluarea particularităților cazurilor de CM cu răspuns complet la chimioterapia neoadjuvantă.

### Material și metode

În cadrul acestui studiu am folosit cazuistica Clinicii I Chirurgie Oncologică IRO Iași din perioada mai 2012 - august 2016. Am identificat și evaluat, în special, cazurile cu răspuns complet la neoadjuvanță. Din cele 776 de cazuri de cancer mamar operate în clinica noastră, 217 (aprox. 28%) au beneficiat de chimioterapie neoadjuvantă, dintre care 13 paciente (aprox. 6%) au prezentat răspuns complet – regresie tumorală și ganglionară completă. În studiul nostru am evaluat doar cazurile ypT<sub>0</sub>N<sub>0</sub> excluzând cazurile în care pe specimenul operator au fost identificate focare de carcinom *in situ* (ypT<sub>is</sub>N<sub>0</sub>). Toate cazurile au fost diagnosticate clinic, imagistic (mamografie și ecografie mamară) și prin *core-biopsy* – metodă de elecție care a înlocuit complet FNB (fine needle biopsy) ce permite stabilirea preterapeutică atât a tipului histologic cât și a subtipului molecu-

lar de CM și aplicarea schemelor adecvate de CHT neoadjuvantă și după caz terapie biologică preoperatorie. În majoritatea cazurilor s-au folosit 4-8 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă bazată pe combinația dintre Ciclofosamidă și Adriamicină + Docetaxel +/- Trastuzumab în cazurile HER2 pozitive. În toate cazurile s-a practicat mastectomie radicală modificată tip Madden.

### Rezultate

Particularitățile lotului: Vârstă medie de 55 de ani (40-69 de ani). Stadiile de CM în care au fost diagnosticate: stadiul IIB – 4 cazuri (30,7%), IIIA – 5 cazuri (38,4%), IIIB – 3 cazuri (23%), IIIC – 1 caz (7,7%). Tipul histologic – carcinom invaziv NST în 12 cazuri, carcinom lobular invaziv – 1 caz. Subtipuri histologice: TNBC – 7 cazuri (53,8%), HER2-type – 4 cazuri (30,7%); luminal B – 2 cazuri (15,4%). Pacientele cu pCR au fost supravegheate pe o perioadă maximă de 4 ani și 3 luni și nu au arătat semne de recidivă locală. Unul din cazuri a dezvoltat boală metastatică.

### Concluzii

Lotul studiat este mai tânăr față de media pe CM în general. Majoritatea cazurilor studiate au subtipul – triplu negativ (de altfel, cunoscut cu un prognostic foarte nefavorabil). Este de menționat rolul terapiei biologice (Herceptin în 5 cazuri) în obținerea pCR. În studiul nostru am evaluat doar cazurile ypT<sub>0</sub>N<sub>0</sub>, unul dintre probabilele cauze din care incidența pCR, în cazuistica noastră este relativ scăzută față de datele literaturii. Alte cauze ale incidenței scăzute a pCR pot fi: prezentarea tardivă a pacientelor în stadii mult prea avansate, nivelul scăzut al vigilenței oncologice a personalului la unele etape ale asistenței medicale, lipsa programului de screening național al cancerului mamar, aplicarea schemelor învechite de CHT din cauze economice. Scopul tratamentului chimioterapic neoadjuvant în cancerului mamar local avansat nonmetastatic este vindecarea pacientei prin transformarea unei neoplazii inoperabile radical într-o patologie abordabilă chirurgical cu viză curativă. O nouă direcție în managementul CM este aplicarea NAC cu scop de *downsizing* tumoral în cancerul mamar operabil ce face posibilă aplicarea chirurgiei conservatoare (BCS) în cancerul mamar.

### Bibliografie

1. Anghel R. Ghid de management al cancerului mamar ORD NR. 1059/2009 Anexa 9, Ministerul Sănătății României. (2009)
2. NCCN Breast Cancer, Clinical Practice Guidelines

in Oncology, Version 2.2015

3. McFarland DC, Naikan J, Rozenblit M, Mandeli J, Bleiweiss I, Tiersten A. Changes in pathological complete response rates after Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma over Five years. *Journal of Oncology*. 2016;2016:1–5.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-Year results from national surgical Adjuvant breast and bowel project B-18. *JNCI Monographs*. 2001 Dec 1;2001(30):96–102.
5. Cortazar P, Geyer CE. Pathological complete response in Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Mar 2;22(5):1441–1446.
6. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2006 Jan 17;94(3):358–62
7. Pennisi A, Makhoul I, Hutchins L, Kieber-Emmons T. Relevance of pathological complete response after Neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2016 Jul:103.
8. Kaufmann P, Dauphine CE, Vargas MP et al. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *The American Surgeon*, vol. 72, no.10, pp. 935–938, 2006.
9. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
10. Wang J, Sang D, Xu B, Yuan P, Ma F, Luo Y, Li Q, Zhang P, Cai R, Fan Y, Chen S. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of Neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population. *Medicine*. 2016 May;95(18):e3518.