

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

TEMË

Përmirësimi i trajtimit adjuvant në kancerin e gjirit të operueshëm .Roli i biomarkerave indore në përzgjedhjen e trajtimit në drejtim të trajtimit të individualizuar .

Disertanti

Dr Alketa Pere

Shërbimi Onkologjik

UDHËHEQËS SHKENCOR

Prof Shahin Kadare

Abstrakt

Terapia adjuvante në kancerin e gjirit aplikohet pas trajtimit kirurgjikal dhe ka si qëllim të reduktojë riskun e rekurencave (rishfaqjes) (lokale dhe në distancë) si dhe të përmirësojë mbijetesën e sëmundjes. Radioterapia realizohet për të reduktuar riskun e rekurencës lokale. Radioterapia e gjithë gjirit konsiderohet standarti i artë pas kirurgjisë konservuese të gjirit për kancerin invaziv dhe konsiderohet gjithashtu pas mastektomisë, në varësi të faktorëve patologjikë të riskut të rikthimit të sëmundjes. Terapitë sistemike (kimioterapia, terapia endokrine dhe biologjike) reduktojnë riskun e metastazave në distancë dhe përmirësojnë mbijetesën e përgjithshme.

Vendimi për të filluar terapinë adjuvante është kompleks (duke marrë parasysh faktorët prognostikë të lidhura me tumorin dhe të pacientit dhe realizohet në një skuadër multidisciplinare. Në praktikën e sotme klinike, në marrjen e këtyre vendimeve ndihmojnë edhe mjete për të llogaritur riskun dhe përfitimet. Avancimet më të avancuara në terapinë sistemike dhe teknikat e radioterapisë kanë drejtuar drejt trajtimit të personalizuar të pacientëve, me qëllim reduktimin akoma më shumë të mortalitetit dhe përmirësimin e kualitetit të jetesës.

Fjalët kyçe: kanceri i gjirit, terapia adjuvante, radioterapi, kimioterapi, terapia hormonale target.

1 .Hyrje

1. Të dhëna të përgjithshme rreth kancerit të gjirit .

2.1 .Stadifikimi i sëmundjes

2.2 Klasifikimi histopatologjik i kancerit të gjirit

2.3. Të dhëna rreth trajtimit lokoregjional

2.4 Roli i trajtimit sistematik në menagjimin e sëmundjes pas trajtimit kirurgjikal

2.5 Të dhëna mbi kimioterapinë adjuvante dhe terapinë targetuese

2.6 Të dhëna mbi trajtimin hormonal .

2.4 Alteracionet molekulare në kancerin e gjirit.

2.7 Ndjekja pas trajtimit primar. Rekomandimet

2.8 Definicioni i rekurences pas trajtimit primar

3 .Qellimi i studimit

4. Materiali dhe metodika

4.1 Analiza statistikore

4.2 Popullata e marrë në studim

5. Rezultatet

6. Diskutimi

7. Konkluzioni

8. Referencat

Objektivat e studimit

- 1 .Vlerësimi i riskut të relapsit (rikthimit të sëmundjes) pas trajtimit kirurgjikal, raporti i rrezikut / përfitimit, preferencat e pacientit në përzgjedhjen e terapisë adjuvante të kancerit të hershëm të gjirit pas trajtimit primar kirurgjikal .
2. Faktorët e rëndësishëm prognostik dhe parashikues në vendimmarrjen për terapinë adjuvante.
3. Kuptojmë rolin e trajtimit lokal, trajtimit hormonal, kimioterapisë dhe terapisë targetuese në trajtimin e të kancerit të gjirit pas trajtimit kirurgjikal
4. Trajtimi adjuvant i kancerit të gjirit në të ardhmen në drejtim të trajtimit të individualizuar bazuar në profilin molekular të tumorit .
5. Krahasimi i skemave të kimiotherapise dhe terapisë targetuese në trajtimin adjuvant pas trajtimit kirurgjikal .

1 Epidemiologjia

Kanceri i gjirit është kanceri i dytë më i shpeshtë i diagnostikuar në të gjithë botën, duke përfshirë vendet me të ardhura të ulëta dhe të larta. Incidenca është më e lartë në Amerikën e Veriut, Australi/Zelandë e Re dhe në Evropën Veriore dhe Perëndimore. Ndërsa vendet e Azisë dhe Afrikës Subhariane kanë incidencë më të ulët.^{3} Këto dallime ka të ngjarë të jenë të lidhura me ndryshimet shoqërore si rezultat i industrializimit (psh ndryshimet në marrjen e yndyrnave në dietë, pesha trupore, mosha e menarkës, laktacioni, modelet e riprodhimit : shtatëzani më të pakëta dhe në moshë më të madhe). Studimet në modelet e emigracionit në SHBA janë në përputhje me rëndësinë e ndryshimeve kulturore dhe mjedisore. Në përgjithësi , incidenca e kancerit të gjirit është më e lartë në imigrantët e shkallës së dytë dhe rritet më tej në gjeneratën e tretë dhe të katërt të tyre.

Në SHBA në vitin 2019 ishin rreth 268'600 raste të reja të kancerit të gjirit të formës invazive në femra, kundrejt 2670 raste në meshkuj^{.4}

Incidenca e kancerit të gjirit u rrit me shpejtësi nga viti 1980 deri në 1987, më tepër si pasojë e përhapjes së mamografisë si metodë depistuese, që solli rritjen e zbulimit të formave asimptomatike. Pas vitit 1987 rritja e formës invazive të kancerit të gjirit u ngadalësua, vecanërisht në gratë e bardha mbi 50 vjec.

Në dekadat e fundit të shekullit të XX në të gjithë botën u rrit incidenca e kancerit të gjirit, me shifra më të larta të raportuara në vendet perëndimore. Arsytet për këtë trend i atribuohen futjes së mamografisë si metodë depistimi dhe faktorëve të lidhur me stilin e jetesës si : ulja e aktivitetit fizik, rritja e obezitetit apo përdorimi i terapisë hormone zëvendësuese për trajtimin e menopauzës.

Fillimi i shekullit të XXI pa një ulje të rëndësishme të incidencës së kancerit të gjirit në vendet perëndimore. Kjo lidhet ndër të tjera me uljen e përdorimit të terapisë hormonale zëvendësuese.

Në vitin 2018 ishin mesatarisht 2.09 milionë raste të reja të kancerit invaziv në të gjithë botën. Incidenca në femra varionte nga 25.9 raste për 100'000 femra në Azinë Jugore deri në 94.2 për 100'000 në Australi/Zelandën e Re. Ndërsa incidenca në lidhje me grupmoshat varion nga 1.5 raste për 100'000 femra në grupmoshën 20-24 vjec deri në 421.3 raste në 75-79 vjec. 95% të rasteve të reja i përkasin grupmoshës mbi 40 vjec

1.1 Stastika te kancerit te gjirit ne Shqiperi

Kanceri i gjirit është kanceri më i shpeshtë në popullatën e femrave dhe kanceri i dytë që haset më shpesh në popullatën e përgjithshme në Shqipëri. Profili epidemiologjik i kancerit të gjirit në vendin tonë është i ngjashëm me atë të vendeve të tjera me të ardhura të mesme, ku incidenca ka qenë në rritje gjatë tri dekadave të fundit, kryesisht për arsye të rritjes së moshës mesatare, urbanizimit dhe ndryshimeve në stilin e jetesës

Stili perëndimor i jetesës lidhur me praktikën riprodhuese dhe dietën (fertiliteti më i ulët, lindja në moshë më të madhe, ushqyerja për një periudhë më të shkurtër të fëmijës me gji, mbipesha, jeta sedentare, konsumi më i lartë i alkoolit) me shumë gjasa ka ndikuar në rritjen e rrezikut për kancer gjiri në vendin tonë gjatë dekadave të fundit. Prirjet afatgjata të nivelit të vdekshmërisë nga kanceri i gjirit në Shqipëri dëshmojnë një rritje të shpejtë gjatë viteve 1990, rritje e cila ka vijuar edhe në vitet e para të shekullit të 21-të. Nga regjistrat e mjekeve të familjes në të gjithë vendin janë identifikuar 986 raste me kancer gjiri në vitin 2018 kurse shtrimet në spital nga kanceri i gjirit janë dyfishuar nga viti 2009 në vitin 2017. Moshë mesatare e personave në momentin e diagnozës së kancerit të gjirit në Shqipëri është 55 vjeç, dhe moshë mesatare e vdekjes është 76.7 vjeç. Raporti vdekshmëri/incidencë për kancerin e gjirit është 32% për vitin 2018 dhe ka ardhur në ulje gjatë viteve të fundit.

Gjatë viteve të fundit vërehet një rritje e numrit të ekzaminimeve mamografike të kryera në të gjithë vendin (nga 5,216 ekzaminime në vitin 2014 në 15,864 në vitin 2018). Në vitin 2018 mbi 90% e grave 15-49 vjeç raportojnë të jenë të informuara mbi mamografinë (krahasuar me 76.6% në vitin 2009).

Incidenca e standardizuar sipas moshës për kancerin e gjirit në Shqipëri është më ulët se në vendet e Bashkimit Europian por më e lartë se vendet e Mesdheut Lindor, të tilla si: Turqia, Egjipti apo Tunizia .

Niveli i incidencës bruto dhe niveli i vdekshmërisë bruto për këtë kancer në Shqipëri janë përkatësisht rreth 50 dhe 16 për 100 000 gra. Sipas Regjistrat Kombëtar të Kancerit, diagnostikohen rreth 700 raste të reja me kancer gjiri në Shqipëri. Prirja është për një rritje të

lehtë. Krahasoni me vitet para vitit 2015 është i vështirë për arsye të përdorimit vetëm të të dhënave të Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza” (QSUT) dhe mungesës së Regjistrit Kombëtar. Në vitin 2018 kishte 708 raste të reja të kancerit të gjirit (Figura 1)

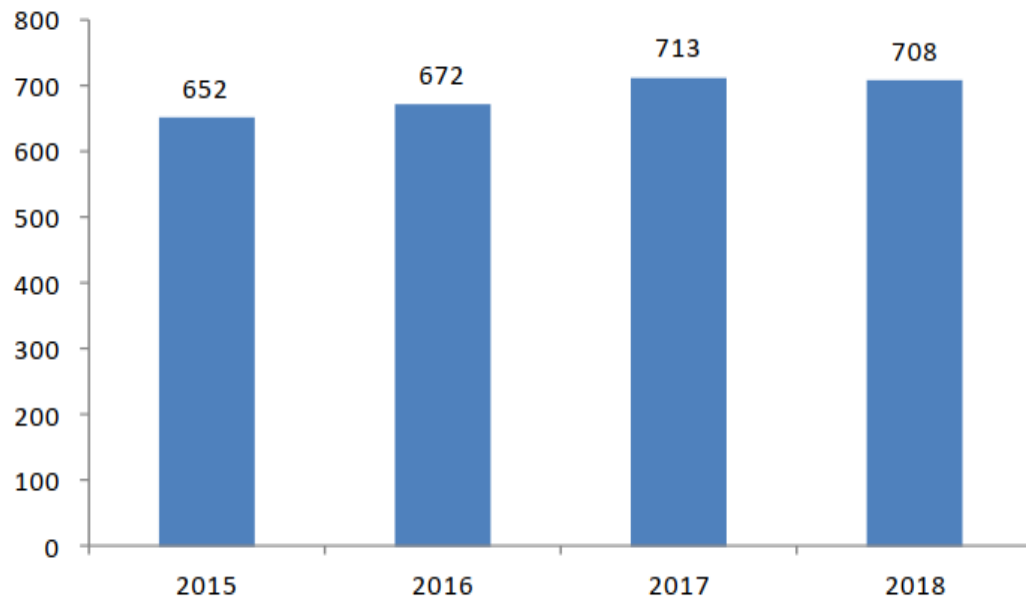


Figura 1. Numri i rasteve të reja me kancer gjiri çdo vit në Regjistrin Kombëtar të Kancerit 2015-2018, ISHP [5]

2. Diagnoza

Kombinimi më efikas për diagnozën e sëmundjeve të gjirit është ekzaminimi klinik, imazherik dhe histologjik.

Ekzaminimi klinik përfshin anamnezën e sëmundjes, kërkimin e faktorëve të riskut dhe ekzaminimin fizik : inspeksionin dhe palpacionin. Ekzaminimi klinik është i pari veprim diagnostik që jep dyshimin për praninë e gjendjes patologjike dhe natyrën malinje të saj [9].

2..1 Imazheria

Mamografia. Është ekzaminimi i gjirit me anën e rrezeve X. Ajo është metoda më efikase për zbulimin e kancerit në fazën paraklinike, mund të zbulojë masa më të vogla se 1 cm që janë të

papalpueshme. Sensibiliteti i kësaj metode varion nga 85-90%. Një mamografi normale nuk e përjshon kancerin.

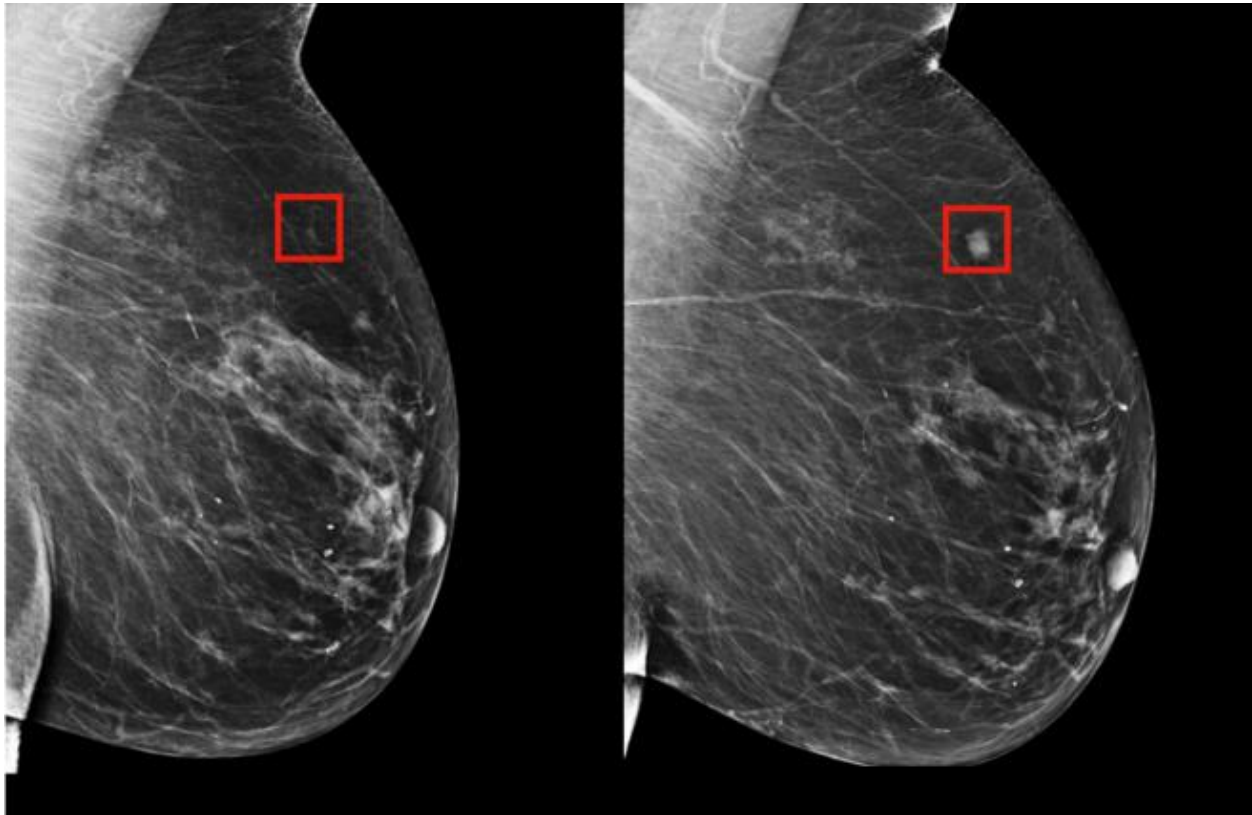


Figura 2. *Kanceri i gjirit në mamografi [9]*

Ekografia është një ekzaminim plotësues i mamografisë. Ajo diferencon formacionet solide nga ato kistike dhe përcakton përmasat e masës tumorale duke ndihmuar në vlerësimin e përgjigjes ndaj kimioterapisë. Ekografia përcakton sakte lokalizimin e masave të paprekshme por të zbuluara në mamografi, duke mundësuar citologjinë aspirative.

Rezonanca magnetike ka përdorim të kufizuar. Ajo vlen kryesisht për të vlerësuar më mire shtrirjen anatomike të procesit neoplazik përpara operacionit dhe për të dalluar recidivën nga indi cicatricial në gjirin e rrezatuar.

Shintimamografia realizohet nëpërmjet injektimit intravenoz të $Tc\ 99m$. Përdoret në rastet e gjinjve me displazi difuze të theksuar në të cilat mamografia nuk e evidenton kancerin.

PET ka përdorim ende të kufizuar dhe përdoret kryesisht për vlerësimin e limfonodulave aksilare. Ka një sensibilitet 84-95%.

Ekzaminimi histologjik në varësi nga marrja e kampionit ndahet në:

Citologjia aspirative me aqe të hollë (FNA). Kjo metodë është e thjeshtë, jo traumatike për pacientët dhe lejon të diferencohen masat solide nga ato kistike. Për masat solide ka sensibilitet 90-95% për vërtetimin e natyrës malinje. Në 10% të rasteve material i aspiruar është i pavlefshëm për interpretim.

Biopsia e mbyllur (NCB-Needle core biopsy) konsiston në shkeputjen e një fragment nga tumori çka rrit saktësinë e diagnozës së kancerit dhe mundëson vlerësimin e veçorive të tjera biologjike. Fals negativiteti i kësaj metode është shume i ulët rreth 2%.

Biopsia e hapur. Kur metodat e mësipërme nuk konfirmojnë natyrën malinje të lezionit të dyshuar aplikohet heqja kirurgjikale e të gjithë masës [9].

2.2 Diagnostikimi i shtrirjes së procesit neoplazik

Për zbulimin e metastazave eventuale, të pranishme në momentin e diagnozës ose të shfaqura pas trjtimit fillestar të kancerit të gjirit përdoren ekzaminime imazherike dhe laboratorike.

Radiografia e toraksit dhe ekografia hepatike janë ekzaminimet rutinë në të gjitha rastet me kancer të gjirit sepse këto janë organet që preken më tepër nga metastazat dhe jo rrallë janë asimptomatike. Në rast të rezultateve të dyshimta indikohet realizimi i CT torako-abdominal. Shintigrafia kockore ka sensibilitet të lartë në zbulimin e metastazave kockore [7].

2.3 Ekzaminimet laboratorike

Bilanci biokimik nuk është vetëm një rutinë preoperative. Rritja e nivelit të fosfatazës alkaline dhe transaminazave mund të jetë rrjedhojë e prekjes metastatike të heparit, ndërsa hiperkalcemia dhe rritja e fosfatazës alkaline janë tregues të metastazave kockore.

Markuesit tumoralë CA 15-3, CA 125, CEA kanë specificitet të lartë veçanërisht në forma të avancuara dhe me metastaza , ndërsa në stadet fillestare ato rriten rrallë [7]

3 . Stadifikimi TNM

Klasifikimi TNM tregon shtrirjen anatomike të procesit neoplazik nëpërmjet vlerësimit para trajtimit të tre komponentëve të rritjes tumorale : tumorit parësor (T), nyjeve limfatike regjionale (N) dhe metastazave të largëta (M). ky stadifikim ndihmon në planifikimin e mjekimit dhe vlerësimin e rezultateve të tij.

. Stadifikimi TNM i kancerit të gjirit [7]

Stadi 0	Karcinoma in situ (duktale, lobulare, Morbus Paget i papilës pa masë tumorale)
Stadi I	T1(Tumor <2cm) N0 (pa limfonodula regjionale), M0(pa metastaza të largëta)
Stadi IIA	T0(pa tumor parësor), N1(limfonodulë aksilare metastatike të lëvizshme)M0(pa metastaza të largëta) T1N1M0, T2(Tumor >2cm dhe <5cm)N0M0
Stadi IIB	T2N1M0, T3(Tumor>5cm)N0M0
Stadi IIIA	T0N2(Limfonodula aksilare të fiksuara)M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0,T3N2M0
Stadi IIIB	T4 çdo NM0, çdo TN3(metastaza në limfonodulat mamare interne)M0 T4 Tumor i cdo lloj dimensionit me infiltrim në paretin torakal apo lëkurë T4a Infiltrim i paretit torakal(brinjë, muskul intercostal,pleura parietale.) T4b Infiltrim i lëkurës(Lëkura e portokallit, nodule satelite në lëkurë) T4c=T4a+T4b T4d Kanceri inflamator
Stadi IV	Çdo TNM1(Metastaza në distancë)

4 .Format klinike te kancerit te gjirit

Kanceri i gjirit paraqitet në 3 forma kryesore që dallojnë ndërmjet tyre nga paraqitja klinike dhe vecoritë prognostike.

Kanceri nodular është forma më e shpeshtë e kancerit të gjirit. Zakonisht e merr pikënisjen në kuadratin e sipërm të jashtëm (48-50%).

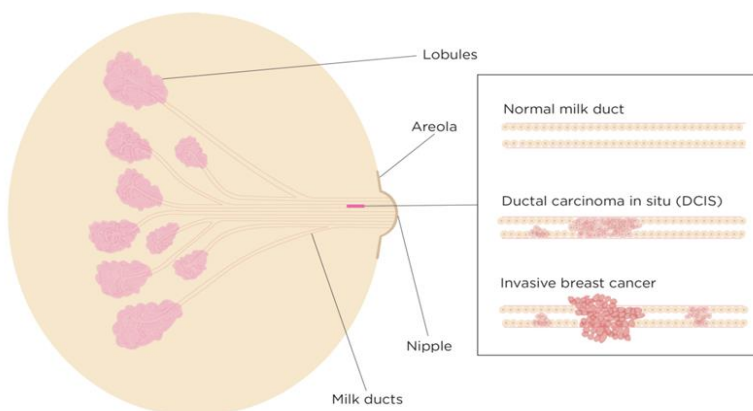
Kanceri i tipit inflamator është formë relativisht e rrallë. Karakterizohet nga ecuria e shpejtë dhe malinjiteiti i lartë. Shenjat dalluese të tij janë : zmadhimi dhe forcimi difuz i gjirit, edema dhe skuqja e lëkurës. Këto dukuri mund të shoqërohen dhe me karakteristika të tjera si : futja brenda e thithit të gjirit, adenopati aksilare masive, temperaturë lokale e moderuar. Prekja e njëkohshme e të dy gjinjve dhe prania e metastazave të largëta në momentin e diagnozes vërehet më shpesh se në kanceret e tjerë.

Kanceri i tipit Paget ndeshet në 1-4 % të rasteve. Shenjat e para shfaqen në lëkurën e thithit, e cila trashet, skuqet, lacerohet ose erozionohet duke ngjasuar me një ekzemë të thatë ose të lëngshme. Më vonë thithi shkatërrohet, ulçerimi shtrihet edhe në lëkurën e areolës dhe më vonë shfaqet tumori i cili në stadet fillestare klinikisht mungon. Ecuria e kësaj forme është e ngadalshme, metastazat në nyjet limfatike aksilare ndeshen rrallë dhe prognoza është e mirë për sa kohë kanceri është intraduktal, pa tumor të prekshëm. Me kalimin në fazën invazive ka po atë agresivitet si kanceri nodular [7]

5 Histopatologjia

Kanceri i gjirit e merr prejardhjen nga epiteli që vesh kanalet e qumështit dhe lobulet. Ai ndahet në 2 grupe të mëdha invaziv dhe jo invaziv.

Kanceri joinvaziv lokalizohet në brendësi të strukturave nga e merr prejardhjen, nuk jep metastaza në nyjet limfatike regjionale dhe ka prognozë të mirë. Kanceri invaziv del jashtë paretit të kanaleve dhe lobuleve dhe infiltrohet stromën. Ai jep shpesh metastaza në nyjet limfatike regjionale dhe në distancë. [8]



. Kanceri i gjirit invaziv dhe jo invaziv [8]

Kanceri duktal infiltrativ përbën 55% të rasteve, ndërsa kanceri lobular infiltrativ përbën rreth 25%. Rrallë ndeshen disa isotipe të vecanta si kanceri medular, kolloid (mucinoz), papilar, tubular që kanë prognozë të mirë, vecanërisht izotipi i fundit që është i shërueshëm në 90% të rasteve. Në aspektin morfologjik përvec isotipit ka rëndësi edhe grada e malinjitetit histologjik dhe atij nuklear që kategorizohen si G1 G2 G3. Gjithashtu invazioni i enëve limfatike dhe vazave peritumorale është një veçori e rëndësishme morfologjike e kancerit të gjirit.

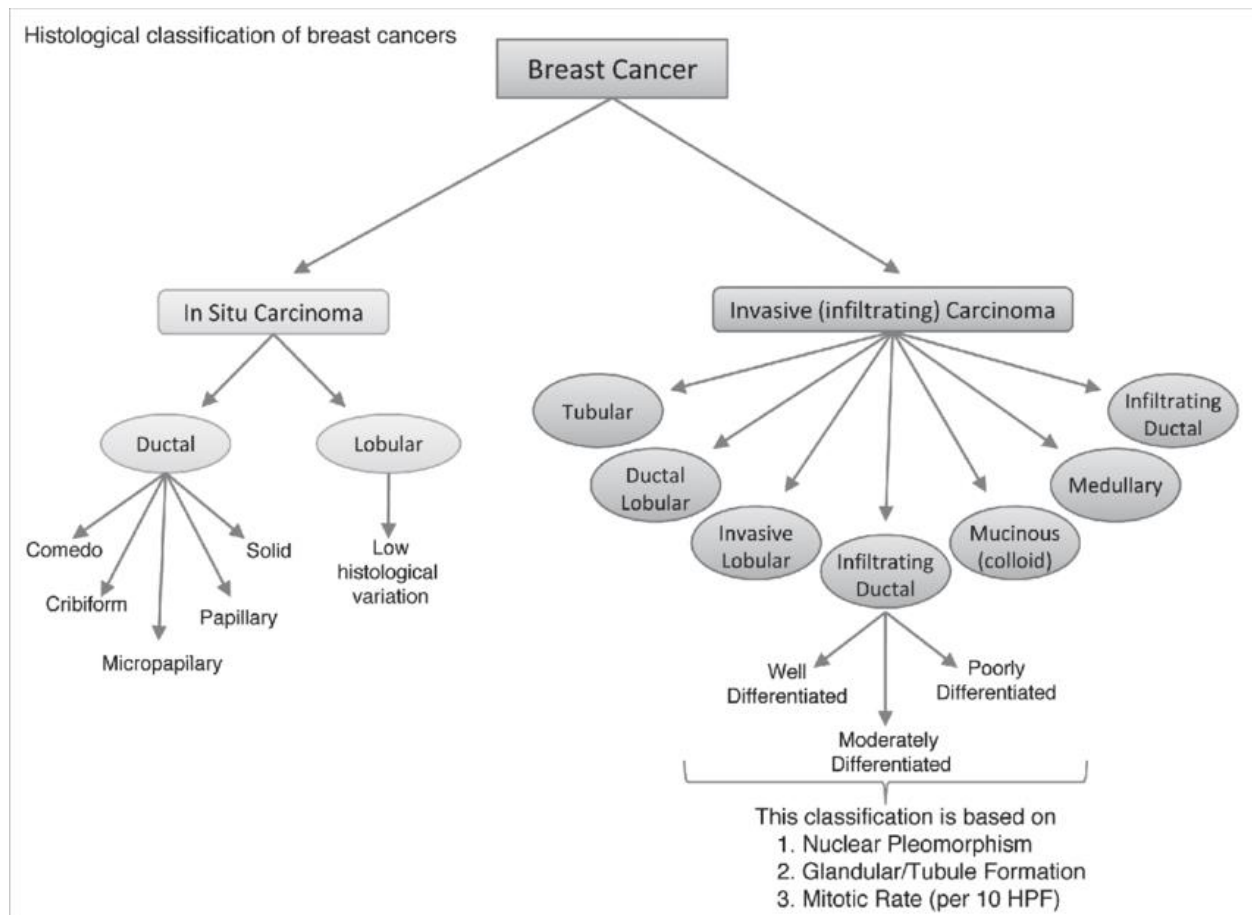


Figura 3 . Klasifikimi i kancerit te gjirit [8]

Trajtimi

Trajtimi Kirurgjikal

Kirurgjia mund të përdoret në çdo stad të sëmundjes ,por me pikësnyime të ndryshme. Sipas qëllimeve për të cilat përdoren procedurat kirurgjikale grupohen si më poshtë:

Intervente kirurgjikale kurative të cilat synojnë të heqin tumorin parësor në kufij mikroskopikisht të shëndoshë së bashku me nyjet limfatike regjionale. Këto ndahen në intervente që e heqin gjirin dhe ato që e ruajnë.

Mastektomia radikale konsiston në heqjen “en bloc” të të gjithë gjirit, lëkurës mbi të, muskujve pektoralë dhe nyjeve limfatike aksilare të tre niveleve.

Interventet konservative heqin vetëm tumorin së bashku me një pjesë të indit mamar dhe nyjet limfatike.

Kuadrantektomia konsiston në heqjen e një kuadrati të gjirit ku është vendosur tumori së bashku me lëkurën dhe porcionin përkatës të fascies pektorale. Diseksioni aksilar kryhet në bllok së bashku me kuadratin e gjirit ose me incizion të veçantë nga ai i kuadrantektomisë.

Tumorektomia konsiston në heqjen e tumorit së bashku me indin mamar përreth pa heqje të lëkurës.

Në rast se ndodh recidivë pas kirurgjisë konservative e sëmura i nënshtrohet mastektomisë.

6. Trajtimi sistematik

Trajtimi sistematik i kesaj semundje përfshin modalitete të shumta, si kimioterapinë, hormontherapinë dhe target therapinë e së fundmi therapinë immune . Trajtimi adjuvant është administrimi i terapisë pas interventit kirurgjikal për të vrarë mikro metastazat në momentin e diagnoses primare . Në varësi të modelit të uljes së rrezikut, terapia ndihmëse është vlerësuar të jetë përgjegjëse për 35-72% të uljes së shkallës së vdekshmërisë.

Suksesi i kimioterapisë ndihmëse në kancerin e gjirit filloi pothuajse katër dekada më parë kur Bonadonna et al. në 1976 botoi studimin e parë mbi efikasitetin e ciklofosamidit, metotreksatit dhe fluorouracil (CMF) si trajtim ndihmës për kancerin e gjirit pozitiv.

Studimet e mëvonshme treguan se zëvendësimi i metotreksatit me epirubicin (CEF) ishte edhe më i efektshëm si në aspektin e DFS dhe OS në gratë premenopauzale me kancer gjiri pozitiv node positive . Avantazhi i kombinimeve të skemave që përmbajnë anthraciklin mbi CMF u konfirmua në një meta-analizë të të dhënave individuale për pacientë me kancer të hershëm të gjirit (EBCTCG) . Regjimet e bazuara në antraciklinë me dozë kumulative të konsiderueshme

më të lartë sesa standardi $4 \times AC$ (adriamycina dhe ciklofosfamidi) (psh. CAF (ciklofosfamidi, adriamycina dhe fluorouracil) ose CEF) ishin superiore ndaj CMF standarde .

Kimiopreparatet e grupit te preparative antimikrotubulare (Taxaneve) u pane te rëndësishme në trajtimin me kimoterapi te kancerit gjatë dekadave të fundit.

Regjimet e kombinuara janë një trajtim standard në terapinë adjuvante. Regjimet më të përdorura tregohen në tabelën e mëposhtme.

Tabela 3. Regjimet e kombinuara të kimioterapisë adjuvante për kancerin e gjirit

Regjimi	Doza	Frekuenca	Numri i cikleve
TAC	(T) Docetaksiel – 75 mg/m ² IV dita 1 (A) Doksorubicin – 50 mg/m ² IV dita 1 (C) Ciklofosfamid – 500 mg/m ² IV dita 1	Çdo 21 ditë	6 cikle
AC	Doksorubicin – 60 mg/m ² IV dita 1 Ciklofosfamid – 600 mg/m ² IV dita 1 E ndjekur nga: Paclitaksiel 175 mg/m ² IV dita 1 Në pacientët HER2 +, shtohet Trastuzumab – 4mg/kg dozë ngarkese, 2 mg/kg cdo javë, 6 mg/kg çdo 3 javë	Çdo 21 ditë 40 javë	4 cikle
AC Dose dense	Doksorubicin – 60 mg/m ² IV dita 1 Ciklofosfamid – 600 mg/m ² IV dita 1 E ndjekur nga: Paclitaksiel 175 mg/m ² IV dita 1	Çdo 14 ditë	4 cikle
AC Regjimi metronomik	Doksorubicin – 20 mg/m ² IV Ciklofosfamid – 50 mg/m ² PO E ndjekur nga: Paclitaksiel 80 mg/m ² IV dita 1	Çdo javë Çdo ditë Çdo javë	12 cikle
FEC 100	5 – Fluorouracil – 500 mg/m ² IV dita 1 Epirubicin 100 mg/m ² IV dita 1 Ciklofosfamid – 500 mg/m ² IV dita 1	Çdo 21 ditë	6 cikle

FAC – 1	5 – Fluorouracil – 600 mg/m ² IV dita 1 Doksorubicin – 60 mg/m ² IV dita 1 Ciklofosfamid – 600 mg/m ² IV dita 1	Çdo 21 ditë	4 cikle
FAC – 2	5 – Fluorouracil – 500 mg/m ² IV dita 1 dhe 8 Doksorubicin – 30 mg/m ² IV dita 1 dhe 8 Ciklofosfamid – 100 mg/m ² PO ditët 1 – 14	Çdo 28 ditë	6 cikle
CMF Regjimi Bonadonna	Ciklofosfamid – 100 mg/m ² PO ditët 1 – 14 Metotreksat – 40 mg/m ² ditët 1 dhe 8 5 – Fluorouracil – 600 mg/m ² IV dita 1 dhe 8	Çdo 28 ditë	6 cikle
CMF Regjimi metronomik	Ciklofosfamid – 50 mg/m ² PO ditët 1 – 7 Metotreksat – 15 mg/m ² 5 – Fluorouracil – 300 mg/m ² IV	Çdo javë	24 cikle
TC	Docetaksel – 75 mg/m ² dita 1 5 – Fluorouracil – 600 mg/m ² IV dita 1	Çdo 21 ditë	4 cikle
TCH	Docetaksel – 75 mg/m ² dita 1 Karboplatin – AUC 6 IV dita 1 Trastuzumab – 8mg/kg IV dozë ngarkese e ndjekur nga 6 mg/kg në javë	Çdo 21 ditë	6 cikle 17 cikle
TCH – P	Docetaksel – 75 mg/m ² dita 1 Karboplatin – AUC 6 IV dita 1 Trastuzumab – 8mg/kg IV dozë ngarkese e ndjekur nga 6 mg/kg në javë Pertuzumab – 840 mg IV dozë ngarkese dhe 420 mg në doza njëra pas tjetrës	Çdo 21 ditë	6 cikle 17 cikle 6 cikle

Të dhënat nga provat klinike kanë dokumentuar përfitimet e terapisë adjuvante në përmirësimin e mbijetesës pa sëmundje dhe mbijetesën e përgjithshme për pacientët e diagnostikuar me kancer invaziv të gjirit me Tumore madhësi > 1.0 cm. Përfitimet e terapisë hormonale janë të qarta, por ato janë të kufizuara në pacientët me kancer gjiri me receptorit hormonele positive për estrogenin dhe progjesteronin .

Disa vende kanë raportuar një ulje të shkallës së vdekshmërisë nga kanceri i gjirit për gjatë viteve të fundit. Shkalla e përmirësuar e mbijetesës i përket, të paktën pjesërisht, përdorimit të terapisë sistemike.

Kimioterapia sistemike, me ose pa terapi hormonale të bazuar në karakteristikat biologjike të tumorit, është standardi i trajtimit për pacientët me kancer të gjirit me limfonodula positive , dhe për një pjesë të madhe të atyre me sëmundje node negative dhe tumoreve invazive me diameter >1.0 cm.

Duke pasur parasysh që në kancerin e gjirit risku relapsit në distance është më i madh se recediva lokoregjionale nga të gjitha studimet rezulton që trajtimi sistematik të aplikohet në fillim për shkak të riskut të lartë të metastazimit në distance dhe më pas trajtimi me radioterapi .

Gjithashtu rekomandohet që trajtimi hormonal të aplikohet në mënyrë sequenciale jo paralelisht me kimioterapine dhe radioterapine për shkak të rritjes së ngjarjeve për tromboemboli .Target terapia mund të përdoret paralelisht me trajtimin hormonal ose radioterapine .Rekomandimet për trajtimin adjuvant bazohen në Rekomandimet e San Gallen Consensus Conference 2005 -2007 . dhe National Comprehensive Cancer Network 2007 bazuar në TNM dhe në biologjinë molekulare ..

	St Gallen Consensus conference 2005-2007	National Comprehensive Cancer Network 2007
Her2 Pozitive	Kimioterapi adjuvante	Kimioterapi adjuvante në tumoret > 0.5 cm dhe ose Node pozitive
Her2 negative	ER negative Kimioterapi adjuvante	ER negative .kimioterapi adjuvante për tumoret >1 cm and /or node pozitive

		Te konsiderohet per tumoret 0.5 1 cm nese kemi faktore prognostike si invazioni limfovaskular ose grade e larte
	ER pozitive Kimioterapi adjuvante nese kater ose me shume limfonodula pozitive Te konsiderosh per trajtim nese Tumori > 2 cm ose grade 2 -3 ose mosha me pak se 35 vjec ose kemi invazion limfovaskular.	ER pozitive Kimioterapi adjuvante nese limfonodula pozitive Te konsiderosh per trajtim adjuvant nese tumori eshte >1 cm dhe kemi invazion limfovaskular .

Suksesi i terapisë sistemike varet jo vetëm nga optimizimi i regjimeve terapeutike , por edhe nga vendosja e objektivave si përmirësimi i të kuptuarit të biologjisë tumorale , karakteristikat e pacientëve që ndikojnë në perzgjedhjen e regjimeve te ndryshme ne rezultatin e trajtimit, analizën kritike te rezultateve te studimeve dhe integrimin e të dhënave ne praktiken e perditshme , ndërtimin e konsensusit dhe evidencave , edukimin ne vazhdim në lidhje me perfundimet e këtyre analizave dhe futjen e trajtimeve te reja ne praktiken klinike .

7. Terapia hormonale ne trajtimin adjuvant .

Në kancerin e gjirit të stadi të hershëm me Receptorë Estrogjenik pozitivë (RE +), terapia hormonale luan një rol të rëndësishëm në trajtimin adjuvant, e vetme ose e kombinuar me kimioterapinë. Terapia hormonale ka si qëllim të ulë aftësinë e estrogjenit që të stimulojë mikrometastazat egzistuese ose qelizat kanceroze të fjetura. Terapia hormonale adjuvante mund të reduktojë riskun relativ të rekurencës së kancerit të gjirit kontralateral, ipsilateral, në distancë me 50 % në tumoret me shprehje të lartë të ER. Terapitë hormonale për trajtimin adjuvant të kancerit

të gjirit që janë miratuar nga FDA janë: Tamoksifen dhe inhibitorët e aromatazës (anastrozol, letrozol, exemestan). [30]

7.1 Guidelinet për femrat ne premenopauze

Shoqata Amerikane e Onkologjisë Klinike (ASCO) rekomandoi përdorimin e tamoksifen për femrat premenopauzale, sepse Inhibitorët e Aromatazës janë të kundërlindikuar në femrat me funksion residual ovarial. [31] këto guideline dëshmojnë se, në kohët e sotme rezultati i Supresionit të Funksionit Ovarial (SOF) në këtë popullatë është ende i panjohur dhe nevojiten studime të tjera për të përcaktuar në mënyrë definitive rolin e tij. Guidelinet e NCCN rekomandojnë përdorimin e tamoksifen për 5 vjet (kategoria 1 e evidencës) e shoqëruar ose jo nga supresioni ovarial ose ablacioni (kategoria 2B) nëse një grua është në premenopauzë në momentin e diagnozës.[32] Paneli i ekspertëve St.Gallen rekomandoi vetëm tamoksifen, por pranoi që supresioni ovarial dhe tamoksifen është një alternative e pranueshme për femrat ne premenopauze.[33] Për pacientët që kanë kundërlindikacione ndaj tamoksifenit, ky panel rekomandon supresionin e funksionit ovarial dhe Inhibitorë të Aromatazës. Meta-analiza më e fundit e publikuar nga EBCTCG konfirmoi përfitimin e tamoksifenit në femrat më të reja se 45 vjeç për reduktimin e riskut të rekurencës (HR = 0.63; p = 0.001) dhe mortalitetit nga kanceri i gjirit (HR = 0.71, p = 0.00002). [34]

7.2 Guidelinet për femrat në postmenopauzë

Guidelinet e ASCO rekomandojnë që femrat postmenopauzale me kancer gjiri ER+ duhet të konsiderojnë përdorimin e Inhibitorëve të Aromatazës gjatë terapisë adjuvante, si terapi fillestare ose si terapi sekuenciale (pas 2 ose 3 vjetësh tamoksifen), ose si zgjatje e terapisë adjuvante (pas 5 vjetësh tamoksifen).[31] Këto guideline tregojnë që koha optimal dhe kohëzgjatja e terapisë endokrine ngelen të pazgjidhura, megjithatë ata rekomandojnë trajtimin me 5 vjet me Inhibitorë të Aromatazës në terapinë fillestare dhe në zgjatjen e terapisë adjuvante dhe 5 vjet në total terapi endokrine në gjëndjen sekuenciale. Në terma absolute, reduktimi i riskut për rekurenca nga Inhibitorët e Aromatazës krahasuar me tamoksifen është modeste, më pak se 5 %, ndërsa OS është ekuivalente në studimet e terapisë adjuvante primare dhe të zgjatura. Në 2 nga 6 studime sekunciale, kishte një përmirësim sinjifikant në OS, por diferenca absolute ishte e ulët. Studimet ende nuk kanë përcaktuar me siguri se cila është koha e duhur për të bërë ndërrimin e tamoksifen me një Inhibitor të Aromatazës.

Përfitimet ndaj Inhibitorëve të Aromatazës i përkasin të gjithë klasës, dhe nëse pacienti është intolerant ndaj një bari, ai mund ta ndërrojë me një bar tjetër. Studimet e randomizuara nuk kanë zbuluar markues që mund të parashikojnë përfitimin maksimal ndaj terapisë hormonale adjuvante. Guidelinet e NCCN janë në përputhje me rekomandimet e ASCO.[32] nëse një grua është në postmenopauzë në momentin e diagnozës, opsionet e trajtimit përfshijnë: 5 vjet Inhibitorë të Aromatazës, tamoksifen për 2 – 3 vjet e ndjekur nga Inhibitorë të Aromatazës për të kompletuar 5 vjet terapi hormonale, ose Inhibitorë të Aromatazës për 2 – 3 vjet e ndjekur nga tamoksifen për të plotësuar 5 vjet terapi hormonale. Një tjetër opsion është tamoksifen 4.5 – 6 vjet, e ndjekur nga Inhibitorët e Aromatazës për 5 vjet (evidencë e kategorisë 1). Nëse një pacient ka kundërinidkacione ndaj Inhibitorëve të Aromatazës, nuk e toleron dot ose refuzon ta marrë, duhet të konsiderohet tamoksifen për 5 vjet.

7.3 Tamoksifen

Tamoksifen është një modulator selektiv i receptorëve të estrogenit (SERM) që frenon rritjen e kancerit të gjirit duke antagonizuar në mënyrë konkurruese receptorët e estrogenit =, duke u lidhur vetë me një nga dy rajonet aktivizuese të receptorit. Ai vepron duke frenuar translokacionin dhe lidhjen në bërthamë të receptorit të estrogenit. Tamoksifen, që administrohet si tabletë orale 20 mg një herë në ditë, mund të ketë efekte estrogenike agoniste, agoniste parcial dhe antagonist, që përgjigjen për risqet dhe efektet përfituese. Efektet agoniste janë përgjegjëse për rritjen e incidencës së trashjes endometriale dhe kancerit, si dhe ruajtjes së densitetit mineral kockor në femrat postmenopauzale, si dhe reduktim të nivelit të kolesterolit. Efektet anësore më të zakonshme të tamoksifenit përfshijnë : afshe të nxehta, rrjedhje vaginale, dhe rritje e riskut për sëmundje tromboembolike (tromboza venoze të thella, emboli pulmonare).

Tamoksifen ka qënë standarti i artë i terapisë hormonale adjuvante për kancerin e gjirit për rreth 30 vjet. Metaanaliza nga EBCTCG përfshiu të dhëna nga 20 studime (N = 21,457) në terapi adjuvante me tamoksifen për rreth 5 vjet dhe pa terapi adjuvante me tamoksifen.[34] Për pacientët me sëmundje me ER + (n = 10,645), tamoksifen ka reduktuar ritmin e rekurencës me 39 % (RR = 0.61, p < 0.00001). Tamoksifeni ka përgjysmuar riskun e rekurencës gjatë viteve 0 – 4 (RR = 0.53) dhe e ka reduktuar atë me 1/3 gjatë viteve 5 – 9 (RR = 0.68, p < 0.00001). pas vitit të 10, ritmi i rekurencës ishte i ngjashëm në të dy grupet. Përfitimet e tamoksifenit ishin të pavarura nga statusi i receptorëve të progesteronit, mosha, statusi nodal, grada e tumorit, diametric i tumorit, përdorimi

i kimioterapisë. Tamoksifen ka treguar një përfitim të rëndësishëm edhe në pacientët me nivel të ulërt të ER. Tamoksifen ka ulur mortalitetin e kancerit me 1/3 gjatë 15 viteve të para. Tamoksifen ka reduktura edhe riskun erekurencës lokale, kancerin e gjirit kontralateral dhe rekurencat në distancë.

Kohëzgjatja e terapisë me tamoksifen është 5 vjet. Studimi B – 14 nga NSABP, ku morën pjesë 2892 femra me kancer gjiri ER+, nyje limfatike negative, i randomizoi për të marrë tamoksifen ose placebo për 5 vjet. Ndjekja afatgjatë tregoi se gjatë 15 vjetëve, femrat kishin përfitim nga trajtimi me tamoksifen për 5 vjet, në terren të mbijetesës së lirë pa relaps (RFS) (HR = 0.58) dhe OS (HR = 0.8). Ky përfitim ishte i pavarur nga mosha, statusi i menopauzës dhe niveli i ER. [35] Trajtimi me tamoksifen për 5 vjet është treguar të jetë me përfitim më të madh sesa tamoksifen për 1 – 2 vjet. Zgjatja e tamoksifen për më shumë se 5 vjet nuk ka treguar ndonjë përfitim të madh. Në studimin B – 14 nga NSABP, 1172 femra që ishin të lira nga sëmundja pas 5 vjetësh terapi me tamoksifen u randomizuan për të marrë ose placebo, ose një terapi shtesë me tamoksifen për 5 vjet. Në një ndjekje prej 7 vjet nga randomizimi, kishte një avantazh të lehtë në DFS (82 % kundrejt 78 %, $p = 0.03$), RFS (94 % kundrejt 92 %, $p = 0.13$) dhe OS (94 % dhe 91 %, $p = 0.07$) për femrat që ndërprejnë tamoksifen.[36] Studimi skocez gjithashtu nuk tregoi avantazh të vazhdimin të tamoksifenit përtej 5 vjetëve, me një përkeqësim jositifikant gjatë zgjatjes së përdorimit përtej 5 vjet (HR = 1,27). [37] Ndërkohë rezultate të ndryshme janë paraqitur në 2 studime të tjera: ATLAS [38] dhe aTTom [39]. Studimi ATLAS randomizoi 11,500 femra (59 % ER+, 41 % të patestuara) që ishin të lira nga sëmundja pas 5 vjetësh tamoksifen që e kishin vazhduar tamoksifen për 5 vjet të tjera ose e kishin ndaluar atë. Me një ndjekje 5 vjeçare, kohëzgjatja më e madhe e tamoksifen shoqërohej me reduktimin e riskut relativ të rekurencës me 12 % (HR = 0.88, $p = 0.05$). Studimi aTTom randomizoi 6934 femra (39 % ER+, 61 % të patestuara) në përfundim të 4 ose më shumë vitesh me tamoksifen që kishin ndërprerë terapinë ose që kishin vazhduar për 5 vite shtesë. Me një ndjekje mediane prej 4.2 vitesh, kishte një avantazh të lehtë dhe jositifikant të zgjatjes së terapisë për 10 vjet (RR = 0.94; 0.81 – 1.09; $p = 0.4$). Kohëzgjatja optimale e terapisë nuk dihet, por është të paktën 5 vjet.

7.4 Supresioni/Ablacioni ovarial

Supresioni ovarial (SO) ose ablacioni ovarian (AO) mund të përdoret në trajtimin e kancerit të gjirit në femrat premenopauzale. AO mund të realizohet nëpërmjet kirurgjisë (ooforektomi) ose

radioterapisë; SO mund të realizohet me anë të barnave (agonistë të LHRH). Metaanaliza e EBCTCG përfshiu 8000 femra më të reja se 50 vjeç me ER+ ose status ER të panjohur. Për femrat që kishin aplikuar SO/OA, kishte një rënie sinjifikante në rekurencën 15 vjeçare të kancerit të gjirit ($p < 0.00001$) dhe mortalitet ($p = 0.004$) krahasuar me ata që nuk kishin marrë terapi ovariale. Terapi ovariale kishte një efekt më të vogël në studimet në të cilat të dy grupet kishin marrë kimioterapi. Nuk kishte tregues që efektet e AO ndryshonin nga efektet e SO. [40] Një metaanalizë u realizua në 11,906 gra premenopauzale (9022 HR+) nga 16 studime klinike që përfshinin agonistë të LHRH, me një ndjekje mediane prej 6.8 vjetësh. Kur agonistët e LHRH ishin përdorur të vetëm dhe krahasuar me grupin pa terapi sistemike, nuk kishte rënie sinjifikante të riskut të rekurencës së kancerit të gjirit, megjithëse mostra e studiuar ishte e vogël ($n = 338$). [41] Në 407 pacientë, SO dhe tamoksifen e reduktuan në mënyrë sinjifikative rekurencën dhe vdekjet pas rekurencës krahasuar me grupin që nuk morën trajtim, por efektet mund të kenë qënë për shkak të tamoksifen. Në 1013 pacientë, shtimi i agonistëve të LHRH tek tamoksifen nuk e uli riskun e rekurencës ($HR = 0.85$, $p = 0.02$) dhe vdekjes pas rekurencës ($HR = 0.85$, $p = 0.08$). Kur agonistët e LHRH u krahasuan me kimioterapinë ($n = 3184$), kishte një reduktim të ngjashëm të rekurencës dhe vdekjeve pas rekurencës. Krahasimi i agonistëve të LHRH plus tamoksifen me kimioterapinë pa tamoksifen nuk tregoi diferenca sinjifikative ($n = 1577$). Kishte një përfitim nga agonistët e LHRH pas kimioterapisë në femrat më të reja se 40 vjeç, në të cilat kimioterapia ishte më pak e mundshme të shkaktonte amenorre primare. E rëndësishme në këtë metaanalizë ishte fakti që nuk kishte studime që krahasonin agonistët e LHRH me kimioterapinë + tamoksifen në të dy krahët.

Qendra e Kancerit në Ontario (CCO) publikoi guideline në ablacionin ovarial adjuvant në trajtimin e femrave premenopauzë me kancer gjiri invaziv të stadit të hershëm. [42] Këto guideline deklarojnë se AO/SO nuk rekomandohet si shtesë e terapisë sistemike me kimioterapi, tamoksifen, ose kombinimin kimioterapi dhe tamoksifen. Ata gjithashtu theksojnë se SO/AO e vetme nuk rekomandohet si alternative e ndonjë forme tjetër teraapie sistemike dhe duhet të konsiderohet vetëm për femrat që nuk do marrin terapi sistemike (që e refuzojnë ose nuk e tolerojnë). Në rastin e agonistëve të LHRH sugjerohet injeksioni mujor.

7.5 Inhibitorët e aromatazës

Inhibitorët e aromatazës janë një klasë barnash që bllokojnë shndërrimin periferik të androgjenëve në estrogen. Ky mekanizëm veprimi i jep avantazhin e përdorimit në femrat postmenopauzale, në

të cilat prodhimi i estrogenit është nëpërmjet aromatizimit periferik, sidomos në indin subkutan. Barnat më të përdorshëm janë: anastrozol, letrozol, exemestan, dhe janë të gjeneratës së tretë. Efikasiteti i tyre është i krahasueshëm me njëri-tjetrin, pavarësisht diferencave në mekanizmin e veprimit.

Inhibitorët e aromatazës konsiderohen pjesë e terapisë endokrine për femrat postmenopauze me ER+, dhe kancer gjiri të stadit të hershëm. Studimet adjuvante të IA mund të ndahen në 3 kategori:

- Terapi fillestare: krahasimi kokë më kokë i IA me tamoksifen për 5 vjet
- Terapi sekuenciale : Krahasimi i tamoksifen për 2 – 3 vjet e ndjekur nga një IA për të plotësuar 5 vjet kundrejt tamoksifen për 5 vjet ose kundrejt IA për 5 vjet
- Terapia adjuvante e zgjatur: Vlerësimi i përfitimit të shtimit të IA pas 5 vjetësh tamoksifen

EBCTG realizoi një metaanalizë e studimeve të randomizuara të IA krahasuar me tamoksifen. Në dy studime të randomizuara prospektive që përfshinin 9856 pacientë, IA u krahasuan me tamoksifen si monoterapi. Me një kohë mesatare ndjekje 5.8 vjetësh, kishte një reduktim sinjifikant të rekurencës por jo mortalitetit të kancerit të gjirit. Në 4 studime, që përfshinin 9015 pacientë që u randomizuan pas 2 – 3 vjetësh tamoksifen ose të vazhdojnë të përdorin tamoksifen ose ta ndërrojnë me një IA, në total 5 vjet terapi endokrine. Me një kohë mesatare të ndjekjes 3.9 vjet, ndërrimi me AI tregoi një reduktim të riskut të rekurencës dhe mortalitetit. Nuk kishte diferenca në përfitime të lidhura me moshën, statusin e nyjeve, gradën e tumorit ose statusin e receptorëve të progesteronit. [43]

Një tjetër metaanalizë e pavarur e studimeve që krahasojnë IA me tamoksifen ekzaminoi 9 studime të kontrolluara e të randomizuara, që përfshijnë 28,632 gra dhe analizuan të treja strategjitë e trajtimit: monoterapi, terapi sekuenciale dhe terapi e zgjatur. DFS ishte më e lartë në mënyrë sinjifikative për IA si monoterapi dhe terapi sekuenciale. Nuk kishte diferenca në OS ndërmjet monoterapisë dhe terapisë së zgjatur, por OS ishte e zgjatur në pacientët që ndërruan terapinë nga tamoksifen në IA. Konkluzioni i kësaj metaanalize ishte se terapia sekuenciale rezulton të jetë terapia e përzgjedhur. [44]

Studimi ATAC ishte studimi i parë që tregoi përfitim të një IA (anastrozol) ndaj tamoksifenit. [45] Në këtë studim dyfish të verbër, të kontrolluar me placebo, u randomizuan 9366 gra postmenopauzale që të merrnin vetëm anastrozol, vetëm tamoksifen ose kombinimin e të dy

barnave për 5 vjet. Krahu i kombinimit u mbyll për shkak të inferioritetit. Me një ndjekje mediane prej 120 muajsh, endpoint primar i studimit ishte DFS, e cila ishte me e gjatë në mënyrë sinjifikative me anastrozol. Anastrozol ishte i shoqeruar me një kohë më të gjatë drejt rekurencës, kohë më e gjatë drejt rekurencave në distancë dhe ulje e kancerit në gjirin kontralateral. Këto ndryshime ishin më të mëdha në 2 vitet e para të terapisë aktive, por gjithsesi ruhen në mënyrë të qëndrueshme në të gjithë periudhën e folloë up, dhe në mënyrë persistente pas përfundimit të trajtimit. Nuk kishte diferenca sinjifikative në OS.

Studimi BIG 1 – 98 tregoi se letrozol kishte më shumë përfitime sesa tamoksifen. [46] ky ishte një studim i fazës III, dyfish i verbër, ku morrën pjesë 8010 gra postmenopauzale me kancer gjiri me receptorë hormonalë pozitiv, të cilat u randomizuan në terapi hormonale për 5 vjet në një nga katër krahët e mëposhtëm: tamoksifen, letrozol, tamoksifen për 2 vjet e ndjekur nga letrozol për 3 vjet, letrozol për 2 vjet e ndjekur nga tamoksifen për 3 vjet. Endpoint primar ishte DFS. Krahu i monoterapisë përfshinte 4922 gra. Me një median ndjekje 51 muaj, kishte një avantazh në DFS për letrozol krahasuar me tamoksifen. [47] Një analizë e ndjekjes për 71 muaj tregoi një diferencë josinjifikative në OS duke favorizuar letrozol.[48]

8. Profili molekular i kancerit të gjirit

Kanceri i gjirit është një sëmundje e cila karakterizohet nga alterime molekulare të shumta. Disa markues molekularë përdoren për qëllime diagnostike, prognostike dhe si faktorë parashikues për trajtimin .

Zbulimi për herë të parë në vitin 1994 i gjeneve BRCA1 , hodhi dritë mbi trashëgueshmërinë e mutacionit në gjenet BRCA1 dhe BRCA2 si faktorë risku. Këto gjene supresore të tumorit përfshihen në funksione kritike, si përgjigja ndaj dëmtimit të ADN dhe riparimi i ADN.

Profili i shprehjes gjenike mund të sigurojë informacione të rëndësishme edhe si parashikues i sensitivitetit të kimioterapisë dhe radioterapisë , duek identifikuar pacientët me prognozë të dobët ose të favorshme, si edhe risqet dhe përfitimet e kimioterapisë adjuvante. Studimi i parë që krijoi një klasifikim molekular për kancerin e gjirit duke përdorur profilin molekular ishte Perou dhe Sorlie. Autorët identifikuan 5 subgrupe të ndryshme molekulare të kancerit të gjirit: Luminal A, Luminal B, HER2+, Bazal like . Onkologët klinikë e zhvilluan klasifikimin molekular të Perou me qëllim përdorimin e tij në rutinën e përditshme ne trajtimin sistemik . Në vitin 2007, Konferenca e Konsensusit St.Gallen adoptoi markuesit molekular: receptorët e estrogenit (ER), receptorët e progesteronit (PR) dhe HER2 për vendimmarrjen e trajtimit në formën e hershme të kancerit. Shprehja e Ki – 67 me anë të imunohistokimisë ishte një markues që tregonte përgjigje të mirë ndaj kimioterapisë neoadjuvante, por gjithsesi nuk mund të përdoret për qëllime prognostike, por të dhënat duhet të interpretohen në terren të vlerës së referncës së laboratorit. Për qëllime terapeutike egzistojnë 4 nëntipe që kanë trajtime të ndryshme: HER2+ pavarësisht statusit të ER, dy tipe tumoresh ER+ (Luminal A, B) që ndryshojnë nga shprehja e Ki – 67 dhe kanceri i gjirit triple negativ (TNBC).

. Nëntipet molekulare të kancerit të gjirit

Nëntipet	Definicioni kliniko-patologjik
Luminal A	ER +, HER2-, Ki67 e ulët, PgR e lartë, profil molekular me risk të ulët
Luminal B	ER+, HER2-, Ki67 e lartë PgR e ulët, profil molekular me risk të lartë
HER 2+	HER2 +, ER dhe PgR mungojnë
Bazal	TNBC, ER dhe PgR mungojnë, HER2-

Përsa i përket klasifikimit molekular të nëntipeve Luminal, ato kanë shprehje të ndryshme gjenike: ESR1, GATA3, FOXA1, BCL – 2, XBP1, MYB.

Mbishprehja e HER2 ndodh në 15 – 20 % të kancerit të gjirit, e lidhur me një sjellje më agresive të tumorit, ulje e përgjigjes ndaj terapive tradicionale dhe ulje e mbijetesës. Por zbulimi i agjentëve Anti-HER2 ka përmirësuar mbijetesën 5 vjeçare dhe atë të përgjithshme . ASCO propozoi standartizimin e testit për HER2 nëpërmjet imunohistokimisë ose hibridizimit *in situ*. HER2 përcaktohet si pozitiv nëpërmjet imunohistokimisë kur më shumë se 10 % e qelizave kanë një ngjyrosje membranore komplete dhenëpërmjet hibridizimit *in situ* nëse numri i kopjeve të gjenit HER2 është më i madh se 5, ose raporti HER2/kromozom 17 është ≥ 2 dhe numri i kopjeve HER2 ≥ 4 , ose raporti HER2/CEP17 < 2 dhe numri i kopjeve HER2 ≥ 6 .

TNBC është më agresiv sesa tumoret e tjerë të gjirit dhe redukton mbijetesën e këtyre pacientëve, më shpesh në femrat premenopauzale më pak se 50 vjeç.

Këta markues biologjikë duhet të vlerësohen në mostrën kirurgjikale pas interventit , nëse nuk planifikohet terapia sistemike neoadjuvante. Në rast të negativitetit të receptorëve të estrogenit dhe progesteronit në mostrën e biopsisë është e këshillueshme të rritet në mostrën kirurgjikale, duke marrë në konsideratë heterogjenitetin e mostrës.

9. Faktoret prognostike dhe parashikues ne perzgjedhjen e trajtimit adjuvant

Zgjedhja e terapisë sistematike adjuvante bazohet në faktorët prognostikë dhe parashikues si : Statusi nodal, madhësia e tumorit, tipi histologjik, shkalla e diferencimit qelizor (grada histologjike) , statusi i hormon receptorit statusi HER 2 dhe të marra së bashku rekomandohen si faktorë prognostikë dhe parashikues për vendimet në lidhje me terapinë që do të aplikohet . Statusi i receptorit hormonal rekomandohet si parashikues i përgjigjes ndaj hormonoterapise , . Roli i HER2 si prognostik edhe si parashikues i trajtimit në fillim të viteve 2000 ishte i debatuar, por të dhënat në rritje mbështetën vlerën e tij si faktor i rëndësishëm në perzgjedhjen e trajtimit dhe në prognozen e sëmundjes .

Të dhënat që mbështesin vlerën e tij prognostike për pacientët me kancer të gjirit janë të qarta, por të dhënat po bëheshin më të forta në mbështetje të vlerës së tij edhe në parashikimin e përgjigjes nga kimioterapia .

Tre vështirësi e kanë komplikuar vlerësimin e HER2. Këto janë: a) mungesa e konsensusit në lidhje me metodologjinë për testimin; b)problemet e testimit ndërmjet laboratorëve ; c) mungesa

e fuqisë statistikore në studimet e kryera për të adresuar lidhjen midis prognozes trajtimit dhe ecurisë së sëmundjes .

10. Historiku i statusit HER 2

Proto-onkogjeni HER-2 / neu (C-erbB-2) është lokalizuar në kromozomin 17q i cili kodifikon një receptor faktorit të rritjes transmembranor të tyrosine kinase. HER-2 rrjedh nga shkurtimi i "Receptor i Faktorit të rritjes humane Epidermale ", pasi përmban homologji thelbësore me receptorin e faktorit të rritjes epidermale (EGFR) . Amplifikimi i HER-2 / neu gene është shoqëruar me zhvillimin e kancerit të gjirit . Proteina HER-2 / neu është një përbërës i një familje me katër anëtarë të receptorëve të faktorit të rritjes së lidhur ngushtë, përfshirë EGFR ose HER-1 (erb-B1); HER-2 (erb-B2); HER-3 (erb-B3) dhe HER-4 (erb-B4). Familje e HER e katër receptoreve është përgjegjëse për rritjen diferencimin dhe mbijetesën e qelizave (Yarden et al 2001 ;Gschäind et al 2004). Evidencat mbështesin që mbishprehja e rritur e aktivitetit të HER 2 është përgjegjëse edhe për transformimin qelizor dhe tumorigjenezën dhe uljen e apoptozës .

Në kancerin e gjirit , mbishprehja e gjenit HER2 është e lidhur gjithnjë me mbishprehjen e proteinës HER2 neu (p185neu).

HER2 ose/dhe mbishprehja e proteinës është e lidhur me sjelljen agresive të tumorit e cila përfshin rritjen dhe proliferimin qelizor, levizshmërinë qelizore, invazion tumorale, progresin regional, metastazat në distancë, angiogjenezën e shtuar, reduktimi i apoptozës dhe prognoza e keqe.(Ross et al 2009 ; Slamon et al 1989 .Sjogren et al 1998)

Në një rishikim të studimeve ku u përfshinë 39.730 pacientë me kancer të gjirit në shumicën e tyre në 88% të studimeve amplifikimi i HER2 apo mbishprehjes së proteinës HER2 parashikon pasojat e sëmundjes në analizat unifaktoriale dhe multifaktoriale. Frekuenca e HER2 pozitiv në këto studime varion nga 9-74%, por mesatarja është 22.2%. Megjithatë në praktikën e përditëshme shumica e kerkuesve raportojnë që HER2 i vertetë pozitiv është 15-20%. Testi kryesor i HER2 realizohet përmes imunohistokimisë (IHC), hibridizimit in situ me fluoreshcencë (FISH) dhe hibridizimit in situ kromogjenik (CISH). Kanceri i gjirit me amplifikim të HER2 përben një nëngrup specifik të sëmundjes me pamje molekulare unike me karakteristika biologjike që e dallojnë nga tipet e tjera të kancerit të gjirit. Studimet kanë treguar që gratë tek të cilat tumori e shfaq këto onkoproteine kanë sjellje të tumorit me shumë agresive dhe është e lidhur me ulje të

mbijeteses se lire dhe te mbijeteses se pergjithshme krahasuar me grate qe nuk e mbishprehin kete proteine .

HER-2/neu dhe prognoza e kancerit te gjirit

Një sere faktoresh morfologjike dhe molekulare jane studiuar si faktore prognostike ne kancerin e gjirit . Pas studimit origjinal nga Slamon dhe bashkëpunorët në 1987, shumë prova kanë konsideruar potencialin prognostik të genit HER-2 / neu dhe proteines se koduar në kancerin e gjirit. Një përmbledhje e 47 studime të publikuara vlerësojnë më shumë se 15,000 pacientë me kancer gjiri anomalitë e gjenit HER-2 / neu. Studimi origjinal i botuar nga Slamon et al. në 1987 konstatoi se amplifikimi i gjenit HER-2 / neu i përcaktuar parashikuan në mënyrë të pavarur kohën relapsit te semundjes dhe mbijetesë e përgjithshme në 189 pacientë me kancer e gjirit. Më pas, Berger et al. raportoi që HER-2 / neu i mbishprehur i proteinave i përcaktuar me imunohistochem-istry lidhet me statusin e nyjeve limfatike dhe kancerin e gjirit.

Në vitin 1992, një studim nga Babiack et al. raportoi që numri i kopjeve të gjenit HER-2 / neu dhe aneuploidia ishin rezultati parashikues te semundjes në analizën univariate , dhe amplifikimi i gjenit të raportuar ishte i shoqëruar me metastazat nodale .

Gjendja HER2 pozitive në kancerin e gjirit është prezenca e mbishprehjes së proteinës HER2 ose amplifikimit të gjenit ERBB2, dhe ka një rol prognostik dhe prediktiv në kancerin e gjirit. Trastuzumab është një antitrop monoklonal anti-HER2 që ka një rol thelbësor në trajtimin e kancerit të gjirit Her2 pozitive .

Trastuzumab është aprovuar në pacientët me nyje pozitive dhe në pacientët e stadit N0 me tumore me madhësi më shumë se 1 cm. Për shkak të riskut të lartë për relaps, duhet të konsiderohet si terapi edhe në pacientët me stadin N0 dhe tumore < 1cm, sidomos në pacientët ER - .

Studime të mëdha klinike kanë përcaktuar trastuzumab si standarti i kujdesit për pacientë me sëmundje të stadit të hershëm dhe lokalisht të avancuar. [49 – 51]Të tre studimet kishin të paktën 2 grupe pacientësh: një grup që merrte antraciklina dhe trastuzumab në kombinim me një ciklofosamid dhe një taksan (ACTH) dhe një grup të dytë që merrte vetëm kimioterapi. Të dhënat nga këta studime rezultuan se , këto studime vendosën vlerën e trastuzumab në skemën e trajtimit. Pas 8 vitesh ndjekje, kishte një reduktim të riskut të vdekjes 20 – 30 % nga përdorimi i

trastuzumab, pra kishte një përmirësim sinjifikativ në mbijetesë., njekohesisht u zbulua se përdorimi i njëkohshëm i antraciklinës dhe trastuzumab është toksik për zemrën dhe terapia sekuenciale me një taksan pas përfundimit të antraciklinave është alternativë më e mirë për sigurinë kardiake. Në studimet fillestare, kohëzgjatja e trastuzumab u vendos në mënyrë arbitrare 1 vit. Studimi HERA[51] investigoi kohëzgjatjen e trastuzumab për 2 vjet kundrejt 1 vit, dhe nuk rezultoi në përmirësim të pasojave për 2 vjet terapi. Gjithashtu, kishte më shumë evente kardiake për 2 vjet krahasuar me 1 vit (7.2 % dhe 4.1 %).

5 studime të tjera të randomizuara investiguan kohëzgjatje më të shkurtër të trastuzumab.[52 – 56]. Studimet PHARE, HORG dhe PERSEPH-ONE investiguan trastuzumab 6 muaj dhe 12 muaj. Studimet SOLD dhe SHORT – HER investiguan terapinë 9 javë dhe 12 muaj. Përveç studimit PERSEPHONE, asnjëri prej këtyre studimeve nuk e refuzoi hipotezën që trajtimi më i shkurtër është inferior ndaj trajtimit 12 mujor. Efekti kryesor i terapisë afatshkurtër është që ulët ekspozimin ndaj trastuzumab dhe ulët riskun për toksicitet kardiak. Pacientët në stadin III të sëmundjes ose që kanë më shumë se 4 nyje pozitive, kanë përfitimin maksimal nga kohëzgjatja aktuale e trajtimit me trastuzumab.

Trial	Number of patients	Study arms (m, months)	Chemotherapy with anthracycline and taxanes (%)	Absolute difference in cardiac toxicity (%)	Absolute difference in DFS (%)	Hazard ratio	Noninferior (NI)
PHARE	3,384	12 m vs. 6 m	74	3.8	2.6	1.28	Not NI
HORG	481	12 m vs. 6 m	100	0.0	2.4	1.57	Not NI
PERSEPHONE	4,088	12 m vs. 6 m	48	4.0	0.4	1.07	NI
SOLD	2,174	12 m vs. 9 weeks	100	0.9	2.5	1.39	Not NI
SHORT-HER	1,254	12 m vs. 9 weeks	100	8.8	3.0	1.13	Not NI

. Studimet klinike që investiguan kohëzgjatjen e terapisë me trastuzumab

Analiza molekulare nepermjet IHC identifikoi kater nengrupe molekulare ne kancerin e gjirit.

- 1 . Tumoret HR pozitive HER2 negative (Luminal A)
- 2 .Tumoret HER2 pozitive HR positive(luminal B) .
- 3 .Tumoret (HER2 pozitive) HR negative .
- 4 . Tumoret HR negative HER 2 negative ose bazal –like tumore

11. Faktoret prognostike te lidhura me morfologjine ne kancerin e gjirit

- .Tipi histologjik
- Madhesia e tumorit
- Grada histologjike e tumorit
- Invazioni vaskular
- Marginat e rezeksionit ne rezeksionet e pjesshme
- Shtrirja e komponentit te carcinomes in situ
- Densiteti vazal
- Statusi limfonodal

Profili molecular

1. Estrogen and progesterone receptor
2. Indexi proliferativ qelizor
3. S phase nga imazhet me flow cytometri
4. DNA ploidy nga flow cytometry
5. Faktoret e rritjes
6. **Oncogenet (HER-2/neu, myc, ras)**
7. Tumor suppressor gene (p53)
8. Proteaseat (cathepsin D)
9. Regulatorët e ciklit qelizor (cyclins, cyclin-dependent kinases)
10. Sistemi Plasminogen (PAI-1, uPAI)

9. Ndjekja pas trajtimit primar

Historia /examinimi fizik cdo 3 – 6 muaj per tre vitet e para pas terapise primare dhe cdo 6 – 12 muaj pas 4 ose 5 vjetesh pastaj cdo vit .

Mamografia pas 6 muajsh nga trajtimi primar dhe me pas sipas problemeve qe mund te shfaqen gjate viteve .

Examinimi pelvik sidomos ne pacientet qe marrin trajtim hormonal .

Studimet imazherike CT SCANS PET / MRI rekomandohen sipas gjendjes klinike te pacientit .

Markuesit tumorale dhe testet e tjera laboratorike sipas gjendjes klinike te pacientit .

12 . Rikthimi i sëmundjes pas trajtimit primar

Ngjarja e pare e rikthimit te semundjes perkufizohet si relaps ose recurrence dhe koha nga data e trajtimit primar deri ne shfaqjen e semundjes konsiderohet si periudhe e lire DFS dhe konsiderohet si markeri me i rendesishem ne matjen e efikasitetit te trajtimit .

DFS eshte percaktuar si koha nga data e trajtimit primar deri ne daten e shfaqjes se semundjes lokale , regjionale ne distance , gjiri kontrolateral .

Diagnoza e relapsit mund te konfirmohet nga ana klinike imazherike ose laboratorike dhe ne disa raste me biopsi dhe citologji .

Rekurenca matet si shfaqje e lezionit dhe jo shfaqje e simptomave te semundjes .

Rekurenca e semundjes ne kancerin e gjirit perfshin

- Lokale , regjionale ,
- Rekurenca ne distance
- Gjiri kontrolateral .

Rekurrenca lokale ne paretin e po asaj ane pas kirurgjise .

Ne rastin e kirurgjise konservative si shfaqje ne nivel te ekcizionit te gjirit

Ne rastin e mastektomise rekurenca locale si shfaqje ne lekuren dhe indet e buta ne murin e kraharorit ne nivel te cikatrices .

Rekurrenca lokoregjionale e percaktuar si shfaqje e tumorit ne zinxhirin mamar intern dhe ne axillen e asaj ane . Jane te perjashtuar rekurenca supraklavikulare dhe ato ne gjirin tjeter Pasi konsiderohen si shfaqje ne distance .

Rekurrenca ne distance percaktohet si shfaqje e tumorit ne indet e buta por ne vende te tjera jo ne nivel te cikatrices ose paretit dhe ne limfonodula te tjera jo ato lokoregjionale dhe shfaqje ne organe Kocka ,Palca kockore, Mushkeri Melci, Sistemin Nervor Qendror.

Qëllimi i studimit :

Qëllimi është krahasimi i skemave te kimiotherapise me Anthracyclina dhe Taxane ne trajtimin adjuvant sipas nentipeve molekulare ne regjime te ndryshme terapeutike ne grate me kancer invaziv te gjirit pas trajtimit kirurgjikal .

Roli i terapise targetuese ne pacientet HER2 pozitive te trajtuar ne Sherbimin onkologjik ne mbijetesen e lire e pacientit krahasuar me regjimet pa Trastuzumab ne kete nengrup pacientesh .

Rolit te biomarkerave indore per HR dhe HER 2 panvarsisht statusit nodal dhe dimensionit te tumorit ne prognozen e semundjes dhe ne vendimmarrjen per fillimin e trajtimit adjuvant sipas skemave te ndryshme te kimioterapise , terapise targetuese ne pacientet me kancer gjiri , primarisht te operueshem me limfonodula positive dhe risk i larte limfonodula negative .

Stratifikimi i riskut per relaps bazuar ne profilin biomolekular sipas mbishprehjes se biomarkerave indore dhe vendlokalizimit te relapsit .

Roli i biomarkerave indore per HR dhe HER 2 ne prognozen pas trajtimit primar dhe shperndarja e tyre sipas grupmoshave

- **Per arritjen qellimit te punimit i vume objektivat e meposhtme:**

- Pershkrimi i subjekteve te marra ne studim sipas grup moshes ,sipas tipit histopatologjik statusit nodal dhe nentipeve biomolekulare ne varesi te statusit hormone receptor dhe HER2
- Pershkrimi i lidhjes midis moshes dhe nentipeve biomolekulare sipas statusit ER receptor ; PGR receptor ; HER2 .
- Pershkrimi i subjekteve sipas trajtimit te marre dhe numrit te cikleve sipas ,CAF,AC/T AC/T/H ne pacientet sipas subtipojeve biomolekulare HR+/HER- .Tripple negative dhe (HER+/HR+ positive dhe HER +/HR- .)HER positive .
- Pershkrimi i subjekteve sipas perdorimit te Trastuzumabit .ne pacientet HER2 pozitive duke perdorur grup kontrolli pacientet qe nuk jane trajtuar me Trastuzumab por vetem me kimioterapi .
- Pershkrimi i subjekteve sipas kohes se relapsit te pare i ndare ne muaj dhe ne vite pra te mbijeteses se lire
- Pershkrimi i relapsit sipas vendlokalizimit te relapsit i ndare ne lokoregjonal dhe ne viscera dhe ky i fundit ne kocka dhe dhe organe sipas nentipit biomolekular HR+/HER- .Tripple negative dhe (HER+/HR+ positive dhe HER +/HR- .)HER positive .
- Studimi i mbijeteses se lire te pacienteve dhe trajtimit te marre sipas regjimeve te perdorura sipas nentipeve molekulare duke marre ne konsiderate numrin e ngjarjeve qe pasuan trajtimin .

Objektivat specifike

- 1 Pershkrimi i subjekteve sipas grupmoshes.
- 2 Pershkrimi sipas statusit nodal .
- 3 Pershkrimi sipas dimesionit te tumorit.
- 4 Pershkrimi sipas grades histologjike.

- 5 Pershkrimi i subjekteve ne varesi te nentipeve biomolekulare sipas statusit ER PGR HER2 te shprehura ne perqindje sipas shpeshthesise .
- 6 Pershkrimi i subjekteve sipas trajtimit te marre dhe kohes se relapsit te pare
- 7 Pershkrimi i relapsit te pare sipas vendlokalizimit sipas nentipit biomolekular .
- 8 Krahasimi i mbijteses se lire ne grupin e trajtuar me Trastuzumabin me ato paciente qe nuk jane trajtuar me Trastuzumab ne pacientet HER 2 pozitiv ne varesi te skemave te kimioterapise me Antracyclina dhe Taxane
- 9 Krahasimi i skemes se trajtimit me anthracycline ; anthracyclina + taxane ; ne pacientet ER,PGR ,HER 2 neg ose tripple negative.
- 10 Percaktimi i lidhjes midis pacienteve HER 2 pozitive me statusin Hormon Receptor dhe grades se tumorit dhe statusit nodal .
- 11 Studimi i efekteve anesore hematologjike dhe johematologjike ne pacientet e trajtuar me Trastuzumab dhe kimiotherapi ne trajtimin adjuvant .
- 12 Percaktimi i lidhjes midis mbijteses se lire sipas nengrupeve molekulare e shprehur ne kohe
- 13 Vendlokalizimit te relapsit te pare dhe nentipeve biomolekulare .

3 .Materiali dhe metodika

Studimi u krye ne Sherbimin Onkologjik ne Repartin e Kimiotherapise te Qendres Spitalore Universitare Nene Theresa dhe ne Laboratorin jopublik histopatologjik LDM (Laboratori Diagnostik Morfologjik).

Te gjitha pacientet u trajtuan ne sherbimin onkologjik ne Repartin e kimioterapise te ketij sherbimi nga 2008 deri ne vitin 2011 dhe te dhenat u nxorren nga kartelat personale onkologjike .

Ne studim perfshine 488 gra me kancer te gjirit ne te cilat trajtimi primar ka qene ai kirurgjikal dhe me pas trajtimi sistemik i cili konsistonte ne trajtimin me , kimioterapi terapi hormonale terapi targetuese radioterapi lokale .

Pacientet i perkisnin stadit :nga stadi I (T1 ,N0,M0) DERI NE III C (cdo T, N3 ,M0)

Pas diagnoses histopatologjike per kancer invaziv mostrap u analizuan nepermjet imunohistokimise IHC ne Laboratorin LDM dhe ne Laboratorin e Anatomise Patologjike per ER, PGR receptor dhe Her2neu .Estrogjen dhe progesterone pozitive u konsiderua nese >1% e qelizave tumorale demonstuan mbishprehje me IHC. HER 2 pozitive u konsideruan pacientet 3+ me IHC ose pozitive me FISH ose (SISH).Pacientet u grupuan sipas profilit molecular dhe trajtimit te marre sipas regjimit terapeutik me Antracyclina dhe Taxane .

.Te gjitha pacientet kishin marre trajtim kirurgjikal ne fillim i cili konsistonte ne mastektomi ,quadrantektomi lumpectomi me diseksion aksillar . Mostrap u derguan ne laborator nga materiali indor i hequr me kirurugi .

Grada e tumorit u percaktua nga shkalla e diferencimit qelizor, indeksi mitotik dhe nekroza tumorale dhe u klasifikua ne tre grade I ,II,III.

Studimi kishte karakter deskriptiv te trajtimit adjuvant me kimioterapi ne grate e moshes 18 – 70 vjec me stad klinik T1 -3 ,Node negative dhe pozitive sipas nentipeve molekulare .

Te gjitha grate trajtimin primar kishin ate kirurgjikal (mastektomi , ose trajtim konservativ quadrantektomi ose lumpektomi me diseksion axillar .

Duke njohur rolin e HER 2 si faktor agresiviteti te semundjes pacientet u nengrupuan ne kater nengrupe sipas profilit biologjik ne varesi te statusit HER2 dhe statusit Hormon receptor nisur edhe nga sjellja klinike e ndryshme e vrojtuar ne studime te tjera .

Stadi klinik dhe patologjik i tyre varionte nga stadi I (T1 N0 M0) deri ne III C cdo T N3 M0)

Testimi per HER 2 dhe ER ,PgR u krye ne laboratorin LDM I vetmi laborator histopatologjik i certifikuar ne ate kohe per Imunohistokimine ne kancerin e gjirit sipas metodese automatizuar duke perdorur antikorpe per Her2 ER,PGR .

Pacientet u trajtuan me disa skema mjekimi ne trajtimin adjuvant pas kirurgjise ,Perzgjedhja e skemes se trajtimit u krye bazuar ne rekomandimet e San Galenit 2006 per trajtimin adjuvant ne kancerin e hershem te gjirit sipas nentipit molecular duke marre parasysh stadin e semundjes dhe profiling molecular statusen HER 2 .

Skemat e perdoruara perfshine regjimet terapeutike :

CAF me doza cyclophosphamide 600mg/m² ,F Fluorouracile 600mg/m² Doxorubicini 60 mg /m² /cdo tre jave per 6 cikle .

AC /T me doze 60/600 mg /m² ,Taxotere me doze 75 mg /m² cdo tre jave per 8 ose 6 cikle ne varesi te tolerances dhe perzgjedhjes se pacientit .

AC/ T + Trastuzumab cdo tre jave me doze ,6 . mg /kg per 12 doza

CMF tre javore Cyclophosphamide 600mg/m² 5 Fluorouracile 600mg/m² Methothraxat 60/mg m² ne disa paciente me risk te ulet dhe ne ato qe refuzuan alopecine .

5 vjet Tamoxifen u perdor ne pacientet ER ,PGr positive dhe ne disa raste Inhibitorët aromatazes AI s si Letrozol 2.5 mg ose Anastrozol 1 mg /d PO u perdoren ne grate postmenopauzante pas perfundimit te kimioterapise Ne disa raste u perdoren supresioni ovarial me anatagonistet e Gn-RH ne grate premenopauzante .

Radioterapia u perdor ne pacientet me mbi tre limfonodula positive pas mastektomise dhe ne shumicen e rasteve me trajtim konservative .

Trastuzumabi intravenoz u perdor ne grate Her2 3 + paralelisht me Taxanet deri ne 12 doza jo ne te gjitha rastet per shkak te mungeses ne furnizim te vazhdueshem pas kimioterapise adjuvante . .

Ne terapine sequenciale pas kimioterapise Trasuzumabi koha nga perfundimi i kimioterapise nuk duhet te ishte me shume se 12 jave . Doza e perdorur me trajtimin me Trastuzumab ne pacientet Her2 pozitive varionte 8 mg /kg peshe me doze zbritese 6 mg /kg peshe e administruar cdo tre jave per 12 deri ne 18 doza

Terapia hormonale u lejua te perdorej paralelisht me Trastuzumabin ne pacientet me receptore hormonale positive ndersa nuk u perdor paralelisht me kimioterapine.

Mbledhja e te dhenave si mosha e pacienteve tipi histologjik i tumorit grada ,dimensioni i tumorit numri i limfonodulave , trajtimi i marre dhe koha e relapsit e percaktuar edhe si perfundimi primar u nda ne muaj dhe keto u regjistruan ne nje database ne excel .

Ne te u futen disa variable si mosha , dimensioni i tumorit grada ,numri i limfonodulave dhe lloji i trajtimit sistemik ,relapsi , vendlokalizimi i tij

Ndjekja pas trajtimit ishte rreth 5 vjet(0- 60 muaj) mestarisht .

Mbijetesa e lire u percaktua si rishfaqje e semundjes pas trajtimit primar dhe u klasifikua ne ate lokoregjionale dhe ne distance ku kjo e fundit u klasifikua ne kocka dhe viscera .

Per cdo pacient ne varesi te subtipit biomolekular u karahasuan disa skema te kimioterapise si CAF , AC /T 4+4 ,AC/T 3 +3 AC/ T H dhe CMF .

Funksionet biokimike dhe hematologjike ne te cilat nuk u lejua trajtimi adjuvant :

Numri total i rruazave te bardha (ËBC) < 2500/mm³ .Numri absolut i neutrofileve (ANC)< 1500 /mm³ Trombocitet < 100000 /mm³ .Hemoglobina < 10 gr /dl Funksioni hepatic bilirubina > 1.5 x limiti normal ALT/AST ne nivelin e normesFunksioni renal i cili indikohet nga kreatinemia >1.5x ULNFraksioni i ejeksionit (LVEF) mbi 50 % ne trajtimin me Trastuzumab .

Pacientet u grupuan ne kater nengrupe ne varesi te statusit HER2 dhe ER ,PGRHer 2 pozitiv u klasifikua si 2 + dhe 3+ Ne rastin 2+ u rekomandua berja e FISH .

Receptoret hormonale positive u klasifikuan mbi 35 % dhe . .

- HER +/HR-, (HER 2 pozitive Receptoret negative)
- HER +/HR+, (HER 2 positive Receptoret positive)
- HER-/HR-(triple negative)
- ,HR+/HER- (Receptoret positive ,Her2 negative ose endokrin positive)

Per ndjekjen e pacienteve u shfrytezuan kartelat onkologjike ku u pershkrua cdo vizite pas trajtimit primar cdo tre ose 6 muaj .

Periudha e lire u percaktua nga data e pare e fillimit te trajtimit deri ne shfaqjen e pare te rikthimit te semundjes e vertetuar me imazheri me histopatologji ose klinike .

Kriteret e përfshirjes

- ❖ Gra nga mosha 18 vjec deri ne 70 vjec te diagnostikuara me kancer te gjirit invasive .
- ❖ Statusi performans sipas ECOG 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group).
- ❖ Te konfirmuara me histologji si kancer invasive me limfonodula positive dhe risk i larte limfonodula negative.
- ❖ Trajtimi primar ishte trajtimi kirurgjikal dhe me pas trajtimi sistemik
- ❖ Per pacientet qe aplikuan trajtimin me Trastuzumab statusi Her2 3 + ishte kusht per trajtimin .Ne rastet Her2 2 + ju rekomandua testi berja e FISH ose CISH

Kriteret e përjashtimit

- ❖ Pacientet që refuzuan trajtimin adjuvant pas kirurgjise
- ❖ Mosha mbi 70 vjec .
- ❖ Pacientet që kishin marrë terapi neoadjuvante dhe ato në fazë metastatike .
- ❖ Pacientet me probleme të rënda kardiake në të cilat nuk u aplikua trajtimi me Trastuzumab dhe anthracyclina
- ❖ Meshkujt me kancer të gjirit .

Analiza statistikore

Te dhenat e marra ne studim u hodhen si fillim ne programin EXEL pas se ciles u transferuan per analize me te holllesishme ne SPSS (Statistical Program Social Sciences) Chicago Illionis Version 17.

Te dhenat si dimensioni i tumorit ,numri i limfonodulave ,grada e tumorit , statusit hormone receptor dhe HER 2 u llogariten frekuencat perkatese si variable kategorike.

Testi Fisher eshte perdorur per te krahasuar shperndarjen e karateristikave dermografike dhe klinike ne baze te kushtit te riakutizimit .Me ose pa riakutizim .

Analiza e efektivitetit te trajtimit u be me kurbat e mbijteses dhe u krahasuan me long –rank test per ndryshimet domethenese .Ne te gjitha rastet u perdor vlera $p < 0.05$ si stastikisht domethenese

Per ndryshimet midis metodave te te trajtimit si edhe kohes se relapsit u perdor testi T student

Te dhenat e marra ne studim:

1. Mosha e shprehur ne vjec dhe me vone e kategorizuar ne grup mosha.
2. Tipi histologjik sipas subjekteve te marra ne studim
3. Nr i limfonodulave i marre pas ekzaminimit histopatologjik ,variable kategoria, klasifikuar ne limfonulave negative , 1-3, dhe mbi 3 nodule positive .
4. Dimesioni i tumorit i shprehur sipas stadifikimit ne variable kategorik ne T1, T2, T3 nisur nga madhesia e lezionit .
5. Mjekimi perdorur sipas nentipeve biomolekulare i shprehur me skema mjekimi .
6. Numri i cikleve te mjekimit te perdorur dhe shprehur si variabel i vazhdueshme.
7. Trastuzumabi variabel kategorik , dikotomik perdor nuk perdor ne pacientet HER 2 pozitive .
8. Perqindja e mbishprehjes se HER 2 sipas tipeve histologjike. Variabel si varaiabel kategorik positive, negative ,

9. Relapse i pare i shprehur ne periudhe kohore si variabel kategorik sipas viteve viti pare, viti dyte, viti trete, viti katert, viti peste.

Pacientet 488 raste (100%)	HER+/HR- 90 raste	HER+/HR+ 74 raste	HER-/HR- 87 raste	HR+/HE R- 237 raste	Total %
Mosha					
Mosha mesatare	49	51	49	50	
Ranget	20–69	25–69	20–69	24–69	
<35	4(4.4)	3(4.0)	3 (3.4)	7(2.9)	17(3.5)
36–45	22(24.4)	23(31.0)	17(19.5)	54(22.7)	116(23.7)
46–55	37(41.1)	31(41.8)	44(50.5)	108(45.5)	220(45.0)
>56	27 (30)	17(22.9)	33(37.9)	58 (24.4)	135(27.6)
Madhesia e tumorit (mm)					
<20	10(11.1)	4(5.4)	7(8.75)	25(10.5)	46(9.4)
≥20	80(88.8)	70 (94.5)	80(91.9)	212(89.4)	442(90.5)
Histopathologia 100%					
Ductale infiltrative	71 (78.8)	54 (72.9)	60(68.9)	146(61.6)	331(67.8)
Lobulare infiltrative	11 (12.2)	18(24.3)	13(14.9)	81(34.1)	123(25.2)
Te tjera	8 (8.8)	2 (2.7)	14 (16.09)	10(4.2)	34(6.9)
Numri I limfonodulave 100%					
N0	27(30)	14(18.9)	23(26.4)	68 (28.6)	132(27.0)
N 1-3	18 (20)	24(32.4)	25(28.7)	78(32.9)	145(29.7)
N≥4	45 (50)	36 (48.6)	29 (33.3)	91(38.3)	201(41.1)
Grada					
1	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)	35(14.7)	37(7.5)
2	42(46.6)	45(60.8)	36(41.3)	141(59.4)	264(54.0)
3	48 (53.3)	25 (33.7)	45(51.7)	12(5.06)	130(26.60)
Hormonoterapi (62.2)	0 (0.0)	67		237	
Radiotherapi	23	29	27	79	158 (32.3)

10. Vendlokalizimi i relapsit i klasifikuar si lokoregjional dhe ne distance i shprehur ne viscera dhe kocka sipas nen tipit molekular .

Tabela nr 1 Pacientet e marre ne studim sipas nengrupeve molekulare .

Nr i pacienteve 488 (100%). 49.7 % te rasteve e perbejne pacientet Hormone receptor positive HER2 neg r, Her 2 pozitiv ne 29% te rasteve dhe tripple negativet ne 18% te rasteve. Tipi histologjik me i shpeshte eshte forma duktale 331(67.8%) raste e pasuar nga forma lobulare 123(25.2%) raste e ndjekur nga format e tjera .

Tabela 2. Shperndarja sipas moshes dhe nentipave biomolekulare sipas HR receptor dhe HER 2 .

Grup moshat	HER +/HR- Nr(%)	HER +/HR + Nr(%)	HR-/HER- Nr(%)	HR+/HER- Nr(%)	Totali Nr(%)
<35 vjec	4(4.4)	3(4.0)	3 (3.4)	7(2.9)	17(3.5)
36-45 vjec	22(24.4)	23(31.0)	17(19.5)	54(22.7)	116(23.7)
46-55 vjec	37(41.1)	31(41.8)	44(50.5)	108(45.5)	220(45.0)
56-65 vjec	24 (26.6)	13(17.5)	16(18.3)	63(26.5)	116(23.7)
Mbi 66 vjec	3(3.3)	4(5.4)	7(8.04)	5(2.1)	19(3.4)
Totali	90 (100.0)	74 (100.0)	87(100.0)	237(100.0)	488(100.0)

Grupmosha me e prekur nga kjo semundje eshte 45 -55 vjec ku arrin edhe pikun e saj me 41 % te rasteve .Ka nje shperndarje te njejte midis grupmoshave dhe nentipeveve molekulare , Nentipet molekulare hasen ne menyre te njetrajtshme ne te gjitha grupmoshat me nje predominim te tumoret tripple negative ne moshat me te reja .

Tabela Nr 3 Lidhja midis tipit histologjik dhe nentipit molecular

Tipi histologjik i tumorit	HER +/HR-	HER +/HR +	HR-/HER-	HR +/HER-	Total Nr %
Karcinoma Duktale	71 (21.4)	54(16.3)	60(18.1)	146(44.1)	331(100.0)
Karcinoma Lobulare	11(8.9)	18(14.6)	13(10.5)	81(65.8.)	123(100.0)
Karcinoma Medulare	0(0.0)	0(0.0)	10(76.0)	3(24.0)	13(100.0)
Tipe te tjera te karcinomes	8(38.0)	2(9.5)	4(19.0)	7(33.3)	21(100.0)
Total 488 raste	90(18.0)	74(15.1)	87 (17.8)	237(49.7)	488(100.0)

Tipi histologjik me shprehur eshte forma ductale invasive e ndjekur nga carcinoma lobulare dhe me pak format e tjera .

Pacientet Her2 pozitive hasen me shume ne formen ductale invasive .

Pacientet perdoren kryesisht dy skema trajtimi me kimiotherapi AC/T dhe CAF .

Tabela Nr 5 Perqindjet e relapsit sipas variableve te marra ne te dy grupet e trajtuara.

	AC/T			CAF		
VARIABLET	PA RELAPS (N= 148) : n (%)	ME RELAPS (N=52) : n (%)	P- Value	PA RELAPS (N= 199) : n(%)	ME RELAPS (N=85) : n (%)	P- VALUE
GRUPMOSHA VITET			0.454			0.227
< 35	9 (6)	3(6)		5(2)	3(3)	
36-45	44 (30)	10(19)		62(4)	31(33)	
46-55	61(42)	27(52)		130(49)	37(39)	
56-70	31(21)	12(23)		66(25)	24(25)	
Llojet e kancerit			0.324			0.116
Ductale	110(77)	42(81)		152(59)	64(67)	
Lobulare	27(19)	10(19)		79(31)	27(28)	
Te tjera	6(4)	0(0)		28(11)	4(4)	
Zhvillimi nodal			0.075			0
Pozitiv 1-3	41(26)	10(20)		96(37)	21(22)	
Pozitiv >3	83(57)	38(75)		95(36)	68(72)	
Negativ	21(14)	3(6)		72(27)	6(6)	
Statusi hormonal			0			0
Estrogjen- progesteron negative (HER-2 e panjohur)	6(4)	3(6)		20(8)	10(11)	
Estrogjen- progesteron pozitiv (HER-2 e panjohur)	16(11)	2(4)		64(25)	23(25)	
Estrogjen- progesteron pozitiv (HER-2 negative)	45(33)	3(6)		112(43)	14(15)	
Estrogjen- progesteron pozitiv (HER-2 pozitive)	35(24)	9(17)		13(5)	9(10)	

Estrogjen-progesteron negativ (HER-2 negative)	7(5)	22(42)		9(3)	25(27)	
Estrogjen-progesteron negativ (HER-2 pozitive)	30(21)	13(25)		9(3)	25(27)	

Tabela Nr 6 Koha e relaspit sipas muajve ne te dy skemat e perdorura me Ac/T dhe CAF

	AC/T		CAF	
Relapsi sipas kohes	Numer	Perqindje %	Numer %	Perqindje %
<12 muaj	14	7	16	4
12-24 muaj	21	11	29	8
25-36 muaj	10	5	23	6
37-48 muaj	5	3	16	4
49-60 muaj	2	1	11	3
>60 muaj	140	74	199	73.5
Totale	194	100.0	294	100.0

Relapsi i semundjes i ndare ne vite sipas skemave te trajtuara . Nuk u verjet ndonje diference e madhe ndermjet grupi te trajtuar me CAF dhe grupit me Taxane 74%me 73% .

Tabela Nr 7 Karakteristikat e pacienteve HER 2 pozitiv HR negative dhe positive sipas numrit te limfonodulave dimensionit te tumorit dhe grades se tumorit dhe trajtimit lokal .

Paciente 90 raste ne grupin me receptore hormonale negative dhe **paciente HER 2 pozitiv HR positive sipas numrit te limfonodulave dimensionit te tumorit dhe grades se tumorit dhe trajtimit lokal gjithsej 74 raste (100%)**

Mastektomi	90(100.0%)	74(93.9)	
Quadrantektomi	0(0.0)	3(4.2)	
Radioterapi	23(25.5)	29(40.8)	
Hormonoterapi	0(0.0)	74(100.0)	
N0	27(30.0)	14(18.9)	

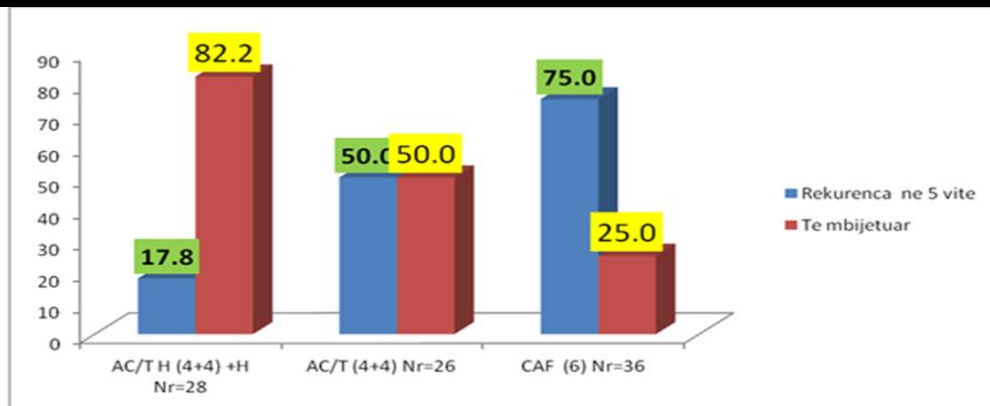
Skema mjekimit	Rekurenca	Ch square	Hazard ratio	Hazard ratio 95% CI	P value
AC/T H (4+4) +H Nr=28	5(17.8.)*		1		
AC/T (4+4) Nr=26	13(50.0)	6.152	0.22	0.05 to 0.86	0.01
CAF (6) Nr=36	27(75.0)	22.4	0.07	0.02 to 0.28	0.0001
Total 90 raste (100%)	45 (50 %)				

N1-3	18(20.0)	24(32.4)	
N 3-10	23(25.5)	15(20.2)	
N >10	22(24.4)	21(28.3)	
G I	0(0.0)	2(2.7)	
G II	42(46.6)	45(62.5)	
G III	48(53.3)	25(34.7)	
T 1 < 2cm	10(11.1)	4(8.1)	
T 2 2-5 cm	71(78.8)	62(83.7)	
T3 > 5 cm	9(10.0)	8(10.8)	

Tabela nr 8 Numri me i larte i ngjarjeve te perseritjes se semundjes u verjet ne grupin e trajtuar vetem me kimiotherapi krahasuar me grupin e trajtuar me Taxane dhe Trastuzuamb Hazard Ratio 95% CI p value 0.0001 .

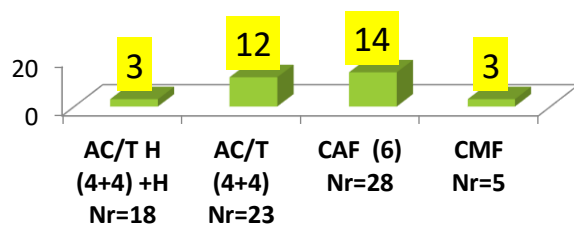
Tabela nr 9 Rekurenca ne grupin Her2 pozitive HR positive

Skema mjekimit	Rekurenca	Ch square	Hazard ratio	Hazard ratio 95% CI	P value
AC/T H (4+4) +H Nr=28	5(17.8)*		1		
AC/T (4+4) Nr=26	13(50.0)	6.152	0.22	0.05 to 0.86	0.01
CAF (6) Nr=36	27(75.0)	22.4	0.07	0.02 to 0.28	0.0001
Total 90 raste (100%)	45 (50 %)				



Totali rekurencave ne grupin Her2 pozitive HR positive

Skema mjekimit	Rekurenca	Ch square	Hazard ratio	Hazard ratio 95% CI	P value
AC/T H (4+4) +H Nr=18*	3(9.3)*		1		
AC/T (4+4) Nr=23	12(37.5)	6.9	0.17	0.03 to 0.87	0.028
CAF (6) Nr=28	14(43.7)	5.3	0.19	0.03 to 0.91	0.03
CMF Nr=5	3(9.3)	5.359	0.08	0.38 to 37.84	0.024
Total i pacienteve 74	Rekurenca 32 raste (43%)				



Graffiku nr 2 Kurba e mbijeteses ne grupin e trajtuar me Trasuzumab ne pacientet Her2 pozitive ne krahasim me grupin vetem me Kimiotherapi

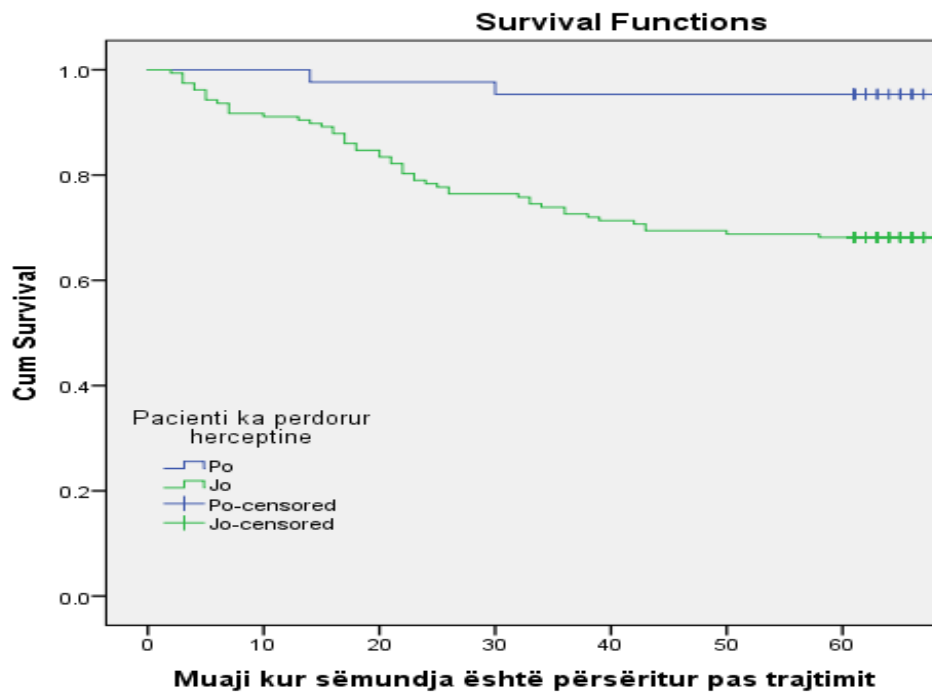


Tabela Nr 10 Koha mestare e relapsit sipas nengrupeve te trajtuara ne nengrupin me Her2 pozitive HR negative

Skema mjekimit	Mestarja mujore e rekurences $\pm$ STD	T test	P value
AC/T H (4+4) +H Nr=18*	36 muaj $\pm$ 5.1muaj		
AC/T (4+4) Nr=23	33.8muaj $\pm$ 7.4 muaj	0.84	0.4
CAF (6) Nr=28	25.8muaj $\pm$ 14.6muaj	2.36	0.027
CMF Nr=5	24.6 muaj $\pm$ 3.05 muaj	6.6	0.0001
Total 74	25 muaj $\pm$12.5 muaj		

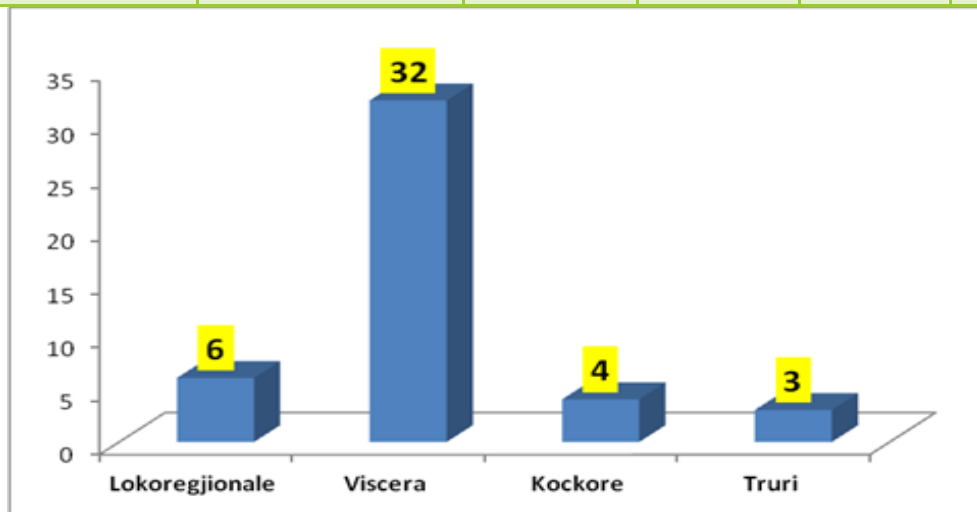
Tabela Nr 11 Koha mestare e relapsit sipas nengrupeve te trajtuara ne nengrupin me Her2 pozitive HR pozitive

Trajtimi me Trastuzuamb e ka ulur ndjeshem edhe kohen e relapsit te semundjes 35 muaj VS 26 muaj

Skema mjekimit	Mestarja mujore e rekurences $\pm$ STD	T test	P value per mesataren
AC/T H (4+4) +H Nr=28	32 muaj $\pm$ 1muaj		
AC/T (4+4) Nr=26	24.8muaj $\pm$ 11.7 muaj	2.66	0.014
CAF (6) Nr=36	26.7muaj $\pm$ 10.5 muaj	2.13	0.041
Total	25 muaj $\pm$12.5 muaj		

Tabela Nr 12 Vendlokalizimi i relapsit sipas trajtimit te marre

REKURENCA	Lokoregjionale Nr(%)	Viscera Nr(%)	Kockore Nr(%)	Truri Nr(%)	Gjiri tjetër Nr(%)	Total Nr(%)
AC/T H (4+4) +H Nr=18*	0(0.0)	3(20.0)	3(27.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.7)
AC/T (4+4) Nr=23	1(25.0)	3(20.0)	3(27.2)	1(100.0)	1(100.0)	9(28.1)
CAF (6) Nr=28	1(25.0)	5(33.3)	5(45.4)	0(0.0)	0(0.0)	11(34.3)
CMF (6) Nr=5	2(50.0)	4(26.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.7)
Total	4(100.0)	15(100.0)	11(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	32(100.0)



Vendlokalizimi me i shpeshte i relapsit ishte ne viscera melci dhe mushkeri me pas locoregjionale kockore dhe truri .

Tabela Nr 13 .Karakteristikat e pacienteve Her2 negative HR negative

Mastektomi	87(100.0)
Quadrantektomi	0(0.0)
Radioterapi	27(31.3)
Hormonoterapi	0(0.0)
N0	23(25.5)
N1-3	25(25.5)
N 3-10	19(23.5)
N >10	20(25.5)
G I	0(0.0)
G II	36(39.2)
G III	45(49.1)
Pa grade	6(11.8)
T 1	7(11.8)
T 2	73(82.3)
T3	7(5.9)

Rekurenca	Lokoregjionale	Viscera	Kockore	Truri	Total
AC/T 4+4 Nr=27	3(42.8)	13(54.1)	2(50.0)	1(50.)	19(52.7)
CAF Nr=55	3(42.8)	7(29.1)	2(50.0)	0(0.0)	12(33.3)
CMF Nr=5	1(14.2)	3(12.5)	0(0.0)	1(50.0)	5(13.8)
Total	7(100.0)	24(100.0)	4(100.0)	2(100.0)	36(100.0)

Tabela Nr 14 Numri i pacienteve qe kane bere rekurence sipas vendlokalizimit te rekurences dhe trajtimit te marre .

Numrin me te larte te rekurencave ka qene ne viscera krahasuar me lokalizimet e tjera dhe numri me larte i tyre u verjet ne grupin e trajtuar me Taxane .

<i>Skema mjekimit</i>	<i>Mestarja mujore e Rekurences ±STD</i>	<i>T test</i>	<i>P value</i>
CAF (6) Nr=55	23.6muaj ±12.2 muaj		
AC/T (4+4) Nr=27	23 muaj±13.2muaj	0.12	0.9(ns)
CMF Nr=5	20.8muaj ±15.2uaj	0.5	0.6(ns)
Total	21 muaj ±12.5 muaj		

Tabela Nr 15 Krahasimi mujor i kohes se relapsit sipas skemave te mjekimit duke perdorur si grup krahasues pacientet qe kane perdorur CAF

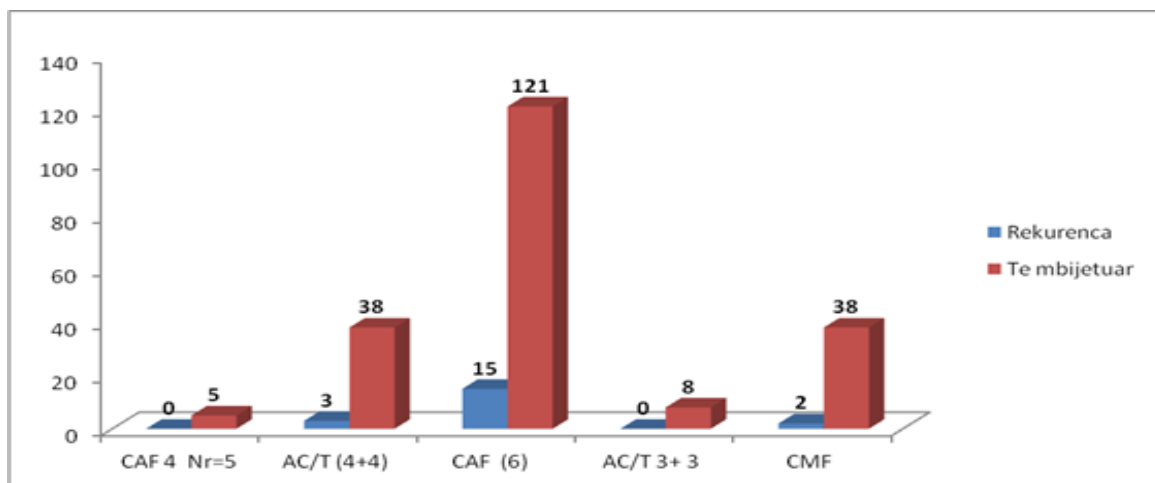
Nuk u verjet ndonje difference ne kohen e relapsit midis grupeve te trajtuara dhe koha e me shpeshte e relapsit eshte brenda vitit te dyte te trajtimit .

Tabela nr 16 Karakteristikat e pacienteve HR positive Her2 negative

Mastektomi	228(96.0)
Quadrantektomi	9(4.0)
Radioterapi	79(34.3)
Hormonoterapi	100(100.0)
N0	68(32.2)
N1-3	78(30.9)
N 3-10	49(26.3)
N >10	42(10.5)
G I	35(14.7)
G II	141(59.4)
G III	12(5.3)
Pa grade	49(20.6)
T 1	25(8.6)
T 2	197 (84.2)
T3	15(7.2)

Skema mjekimit	Rekurenca Nr(%)	Te mbijetuar Nr(%)	)
CAF 4 Nr=9Node neg	0(0.0)*	9(100.0)	9 (100.0)
AC/T (4+4) Nr= 41	3(7.3)	38(93.3)	41(100.0)
CAF (6) Nr= 136	15(11.1)	121 (89.9)	136(100.0)
AC/T 3+ 3 Nr = 11	0(0.0)	11(100.0)	11(100.0)
CMF Nr= 40	2 (5.0)	38(95.0)	40(100.0)
Total 237	20(8.4)	217 (91.5)	237 (100.0)

**Tabela nr 17 Skemat e trajtimit te marre dhe rekurenca ne grupin HR pozitive
Her negative**



Rekurenca e semundjes ishte me ulet ne kete grup krahasuar me nengrupet e tjera dhe e njejte ndermjet grupit me Taxane dhe Antracyclina .

Skema mjekimit	Mesatarja mujore e Rekurences $\pm$ STD	T test	P value
AC/T (4+4) Nr=41*	21muaj $\pm$ 21.2muaj		
CAF (6) Nr=136	37.8muaj $\pm$ 15.2muaj	0.11	0.8(ns)
CMF Nr=40	36.4 $\pm$ 5.6muaj	0.7	0.9
AC/T 3+ 3 Nr=11	Nuk ka relaps		
CAF 4 Nr=9	Nuk ka relaps		

Tabela Nr 18 Krahasimi mujor i kohes se relapsit sipas skemave te mjekimit duke perdorur si grup krahasues pacientet qe kane perdorur CAF

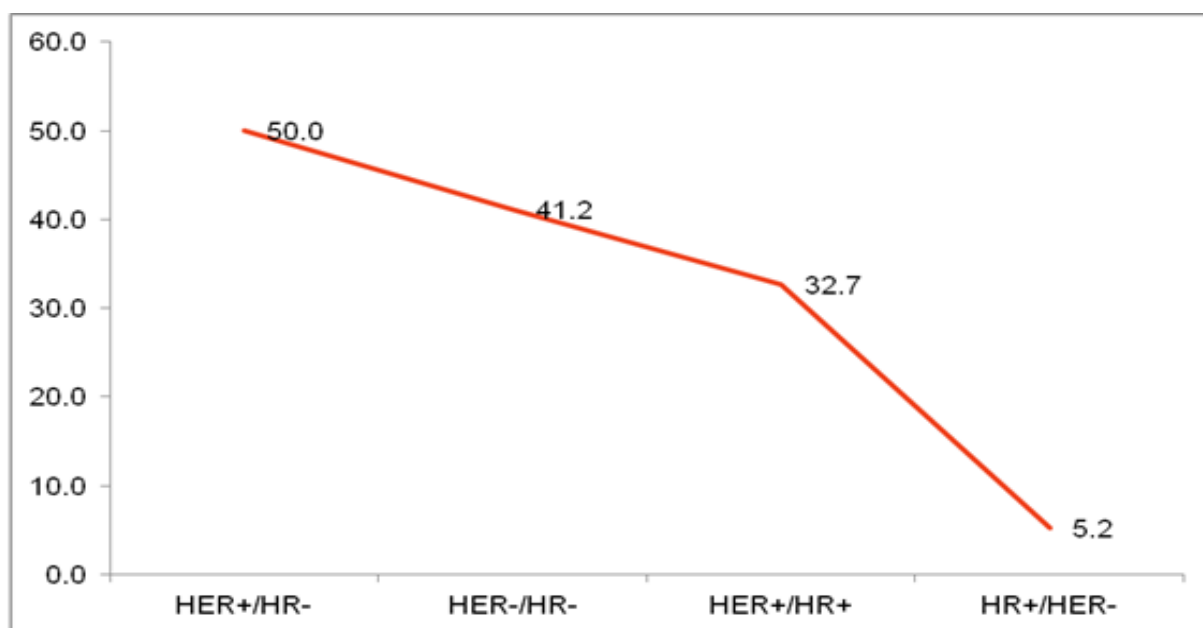
Meastarja e kohes se relapsit ishte me larte ne grupin e trajtuar vetem me antracyclina krahasuar me grupin me Taxane .

Tabela Nr 19 Vendlokalizimi i relapsit ne grupinHR pozitive Her2 negative

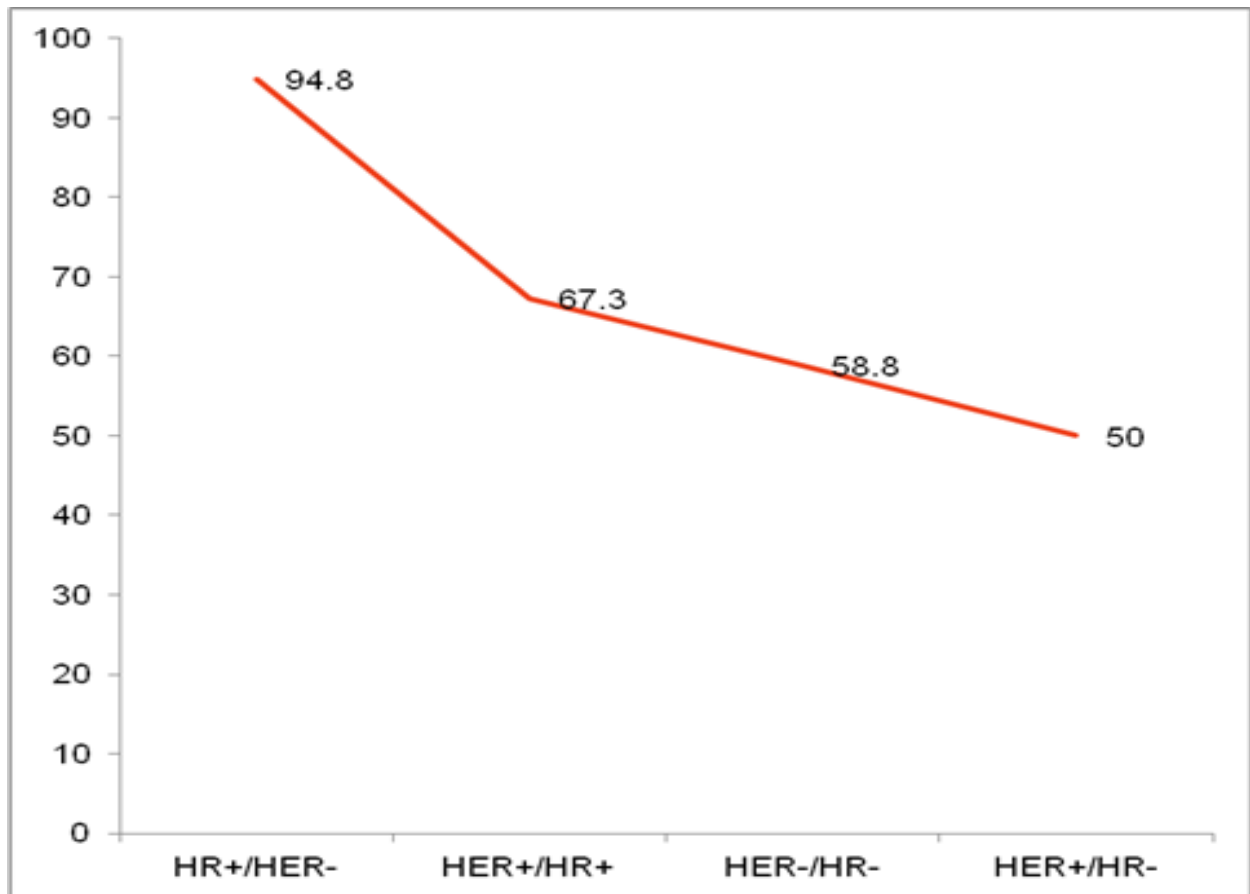
Vendlokalizimi me i shpeshte i relapsit u veerjet ne kocka dhe me pak locoregjionale gje qe perputhet me sjelljen me pak agresive te ketij lloj tumori .

REKURENCA	Lokoregjionale Nr(%)	VisceraNr(%)	KockoreNr(%)	TotalNr(%)
AC/T	0(0.0)	00(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CAF	3(100.0)	3(100.0)	10(77.7)	16(86.6)
CMF	0(0.0)	2(0.0)	2(23.3)	4 (13.4)
Total	3(15)	5(25)	12 (60)	20 (100.0)

Grafiku Nr 4 Relapsi i semundjes sipas nentipeve molekulare



Numrin me te larte te pacienteve te riakurizuar e perben grupi me HER pozitive HR negative i ndjekur nga nentipi HR negative Her2 negative dhe me pak grupi HR pozitive .Ky grafik na tregon se panvarsisht nga trajtimi i marre molekulariteti edhe i vetem perben nje factor te rendesishem prognostic ne ecurine e semundjes pas trajtimit .



Perqindja e pacienteve te mbijetuar sipas nengrupeve e perbejne pacientet HR pozitive

Tabela Nr20 Efektet anesore me te shpeshta gjate trajtimit me Trastuzumab

Efektet anesore	AC/T (N=%)	AC/T + Trastuzumab (N=%)
Dhimbja muskulare	3.2	3.3
Dobesia	7.0	7.2
Stomatiti	3.5	2.9
Diarreja	3.0	5.6
Nauzeja	5.9	5.7
Te vjella	6.2	6.7
Menset jo te rregullta	27	24
NEuropatia	48	49
Neutropenia	63	71
Leukopenia	51	60
Anemia	2.4	3.1
Trombocitopenia	1.6	2.1
Evente kardiake	0.7	2

Megjithese qellimi i studimit nuk ishte evidentimi i efekteve anesore nga trajtimet e marra ne evidentuam disa prej tyre ku i klasifikuam ne hematologjike dhe jo hematologjike .Ajo qe u pa ishte qe numri i ngjarjeve kardiake ishte pak me i larte ne grupin e trajtuar me Trastuzuamb .

5.Rezultatet

Ne studim u moren 488 gra te cilat u diagnostikuan me karcinoma invasive te gjirit te trajtuara nga viti 2008 -2011 ku trajtimi primar ka qene ai kirurgjikal i ndjekur nga trajtimi sistemik i cili konsistonte ne kimiotherapi , terapi targetuese ,trajtim hormonal dhe trajtim me radiotherapi .

Ndjekja pas trajtimit ka qene rreth 5 – 7 vjet mesatarisht nga 48 – 78 muaj .

Mosha mestare e pacienteve varionate nga 25 – 70 vjec mestarisht 49 vjec .

Trajtimi kirurgjikal konsistoi ne mastektomi dhe zvotim axille ne 90 % te rasteve dhe ne 10 % trajtim konservativ .

Terapia adjuvante me kimioterapi permbante skemen me Anthracyclina ne skemen CAF ose FEC dhe Taxanet ne skemat AC/T dhe ne pak raste CMF te cilat u perdoren ne te gjithe pacientet 100% ne ato me Node positive dhe ne ato qe u konsideruan risk i larte node negative .Trajtimi me Trastuzuamb u perdor ne nje pjese te pacienteve Her2 positive edhe ne grupin me receptore hormonale poziive .

Ne shumicen e pacienteve u perdor trajtimi me radioterapi lokale dhe po keshtu edhe trajtimi hormonal me Tamoxifen ne grate premenopauzante ne disa raste edhe analoget e LH RH . Inhibitorët e aromatazes u perdoren ne paciente postmenopauzante pas trajtimit me kimioterapi si trajtim fillestar .

Si pike perfundimtare e studimit u perdor mbijetesja e lire (DFS) ose ngjarja e pare e rikthimit te semundjes pas trajtimit primar .

Per percaktimin e profilit biomolekular u perdor metoda imunohistokimike me system te automatizuar Bench Mark nga Ventana dhe ekzaminimi u krye nga materiali indor pas kirurgjise per Receptore Hormonale me antikorpe (SP1) per ER me(1E2) per PGR dhe anti HER2 neu per Her 2 .

Per lehtesi studimi nisur edhe nga sjellja klinike e ndryshme pacientet u analizuan sipas nengrupeve molekulare ne varesi te mbishprehjes ose je receptoreve hormonale (HR)dhe Her2

Studimi tregoi se shtimi i Taxaneve ne trajtimin adjuvant e reduktoi riskun e kthimit te semundjes ne pacientet Her2 pozitive dhe ne ato Node negative .Rezultati i trajtimit ndermjet grupit te trajtuar me CAF dhe grupit me Taxane demonstroi nje permiresim te DFS ne grupin me Taxane respektivisht 74 % versus 70% $p = 0.95$

Pacientet HER2 pozitive Receptore Hormonale negative te cilet perbenin 90 raste (18 %) pacientet Her 2 pozitive Receptore hormonale positive ose triple positive 74 raste ose 15 % te rasteve .Ne total keto perbejne rreth 33 % te rasteve HER2 pozitive . pacientet tripple negative me rreth 87 raste 18 % te rasteve pacientet Hormon positive HER2 neg te cilat perbenin rreth 237 raste ose 50% te totalit te rasteve te trajtuara .

Nentipi molekular me i shprehur jane pacientet HR positive her2 negative

Tipi histologjik me i shprehur ishte forma duktale invasive me rreth 331 raste (68.0%) te rasteve e ndjekur nga carcinoma lobulare invasive me 123 ose 25% te rasteve dhe pjesen tjeter e perbejne format e tjera me rreth 34 raste ose 7% te rasteve .

Nuk u verejt ndonje difference ndermjet tipit histologjik dhe nentipeve molekulare pervec rasteve Her2 Pozitive ku predominuan ne karcinomen ductale . .Per tipet e tjera histologjike u pa nje shperndarje homogjene ndermjet nenentipeve molekulare me nje mbishprehje te lehte te karcinomes lobulare invasive ne grupin HR + /HER - .

U krahasuan lidhjet midis moshes dhe nentipeve molekulare .Persa i perket shperndarjes moshore numri me i madh i rasteve i perkiste grupmoshes 45 -55 vjec ku arrin edhe pikun e incidences .Grupmosha 46-55 vjec perbejne rreth 45 % te rasteve dhe grupmoshat me pak te prekura jane < 35 vjec (3.5 %) . .Nuk u verejet ndonje lidhje midis profilit biomolekular dhe moshes se pacientit . Shperndarja sipas nentipeve molekulare ishte e njejete sipas grup moshave .

Pacientet HER2 pozitive Receptoret hormonale negative te cilat perbejne 90 raste ose 18 % te rasteve te trajtuar shumicen e perbenin ato me limfonodula positive dhe grada te larta te malinjitetit . Pacientet ne kete grup u trajtuan me disa skema mjekimi si AC/T/H 28 raste ,AC/T 26 raste dhe CAF 36 raste . Pas nje ndekje prej 52 muajsh ne kete grup DFS ngjarje ndodhen ne

5 ose (17.4%) paciente ne grupin e trajtuar me AC/T /Trastuzumab ; 13 ngjarje ne grupin e trajtuar me AC/T dhe 27 raste ne grupin e trajtuar me CAF ngjarje vlera $p > 0.0001$.

Numri me i larte i rekurencave te semundjes u verejt ne grupin e trajtuar vetem me Antracyklina .

. Mestarja mujore e rekurences varionte 24.8 ± 11.7 mujaj dhe koha me e shpeshte e relapsit ishte ne vitin e pare dhe te dyte pas trajtimit ne skemat qe nuk perdoren Trastuzumab .

Kohezgjatja optimale e trajtimit me Trastuzumab ishte 12 muaj e mbeshtetur edhe nga studime te tjera .. DFS ishte 82.% ne grupin e trajtuar me Trastuzumab dhe 60% ne grupin qe nuk perdori Trastuzumab (HR 0.64, $p < 0.0001$) . .Numri i ngjarjeve u ul ndjeshem nga trajtimi me Trastuzumab ne trajtimin adjuvant . Ne studimin tone Trastuzumabi u perdor ne menyre sequenciale pas kimioterapise koha e perfundimit nga kimiotherapa jo me shume se 12 jave . jabe .Megjithese numri i vogel i pacienteve studimi arriti te evidentojte diferencat statistikore te vrojtuar edhe ne studimet e tjera .

Persa i perket vendlokalizimit te relapsit me i shprehur ishte ne viscera hepar dhe pulmon ne 70 % te rasteve ,lokoregjonale 13.3 % dhe me pak ne Kocka. Ne tru relapsuan 3 raste ose 7 % e tyre .

Pacientet HER2 +/HR+ te cilat perbejne 74 raste ose 15 % te gjitha rasteve te trajtura . Ne kete grup trajtimi hormonal u perdor paralelisht me Trastuzumabin . Mastektomia eshte aplikuar ne 71 raste 93.3% e tyre dhe trajtimi konservativ ne tre raste ose 4.2 % .Ne te gjitha pacientet eshte aplikuar trajtimi hormonal . Radiotherapia eshte perdorur ne 29 raste ose 40 % te tyre .Trajtimi sistemik konsistonte ne skemen me AC/T pasur me Trastuzumab ne 18 raste dhe AC/T 23 raste dhe CAF ne 28 raste dhe CMF 5 raste .Rekurenca me ulet u pa ne grupin e trajtuar me Trastuzumab 3 raste 16.6% krahasuar ne 12 raste 52% ne grupin AC/T dhe ne 14(50 %) raste ne grupin e trajtuar me CAF dhe 3 ose 60% raste ne grupin CMF . Ne pacientet hormone positive , DFS ishte 83 .1% ne krahun me Herceptin krahasuar me with 65.1% ne krahun me kimioterapi (HR 0.61; 95% CI, 0.51-0.72). Sipas vendlokalizimit te relapsit u verjet nje numer me i madh i relapsit ne viscera por pak me ulet se ne grupin HER2 pozitive hormone receptor negative , i ndjekur nga ato lokoregjonale dhe ato kockore .

Pacientet tripple negative ose HR negative dhe Her2 negative 87 raste ose 17.8% te rasteve te trajtuara . Atto 10 – 20 % te rast Mastektomia ka qene modaliteti kryesor i trajtimit lokal edhe ne kete nengrup .Shumica e pacienteve jane node Pozitive dhe grade e trete e malinjitetit .

Trajtimi sistemik konsistonte ne skemen me Antraciklina ne regjimin CAF 55 paciente ; Taxane ne skemen AC/T 28 paciente dhe skemen CMF 4 paciente .Ne nje ndjekje prej 56 muajsh u verejten 13(21.8%) rekurenca ne grupin e trajtuar me CAF dhe 20 ose(71.4)rekurenca ne grupin e trajtuar me AC/T dhe 3 paciente ne grupin e trajtuar me CMF (p0.0001) .Persa i perket kohes se relapsit nuk u verejet ndonje difference ndermejt regjimeve te perdorura dhe mesterja e kohes se relapsit ishte 24 muaj . Sipas vendlokalizimit me i shprehur ishte ne viscera perfshire edhe trurin .

Pacientet Hormon receptore positive HER neg i cili perben shumicen e rasteve me kancer te trajtuara rreth 49.8 % .Pacientet ne kete grup u trajtuan me disa skema mjekimi si CAF 144 raste , AC/T 52 raste ,CMF 40 raste .Ne ndjekjen prej 52 muajsh u shfaq rekurenca e semundjes ne 20 raste ose 8.4% te pacienteve .Ne kete grup pacientet u trajtuan me trajtim hormonal pas kimioterapise . Krahasimi midis regjimeve evidentoi nje difference jo te madhe ndermjet grupit te trajtuar me CAF dhe grupit te trajtuar me Taxane

Grupi me rekurenca me te larte u konsiderua nengrupi me Her2 pozitive HR negative qe nuk u trajtuan me target terapi

Pacientet u ndane ne dy grupe Ne ato te trajtuara me antracyklina dhe ne ato me Antracyklina dhe Taxane .Nuk u verjet ndonje difference e madhe ne mbijtese ndermjet dy nengrupeve 75% vs 70 % por perfitimi nga Taxanet ishte me i larte ne grupin Her2 pozitive panvarsisht nga statusi HR .

Shtimi i Trastuzuambit ne trajtimin adjuvant e permirsoi ndjeshem mbijtesen e semundjes

Persa perket efekteve anesore nuk u verjet ndonje difference e madhe ndermjet grupeve te trajtuara dhe numri i ngjarjeve kardiake ishte ulet ne grupin e trajtuar me Trastuzumab .

Diskutim

Pershkrimi i modeleve te ndryshme per rikthimin e semundjes pas trajtimit primar eshte kryesore ne praktiken e perdritshme dhe pjese e hulumtimeve shkencore .Arsyeja e profilizimit molekular

qe ne fillim te trajtimit eshte vendimtare ne vendosjen e planit te trajtimit primar .Perfshirja e trajtimit me Trastuzumab ne trajtimin adjuvant u bazua ne diversitetin molekular te kesaj semundje dhe e permiresoi konceptin e trajtimit te personalizuar . Ne ne studimin tone nuk patem numer shume te madh te pacienteve per te demonstruar perfitimet reale te trajtimit me Trastuzuam dhe ne gjendjen pas kirurgjise . Efikasiteti i trajtimit me Trastuzuamb erdhi menjehere pas trajtimit ne faze metastatike te semundjes I cili e lehtesoi studimet per futjen e tij edhe ne trajtimin adjuvant . Ky studim eshte i pari ne Shqiperi qe ka evidentuar realisht diferencat ne prognoze dhe trajtim bazuar ne profilin molekular . Rezultatet e trajtimit me Trastuzumab cuan qe shumica e pacienteve Her2 positive te trajtohen me Trastuzuamb ne trajtimin adjuvant pas kirurgjise .Studimi jone kishte perparesi pasi perfshiu edhe Taxanet ne trajtimin adjuvant dhe studimi jone tregoi superioritet ne perdorimin e Taxaneve krahasuar me trajtimin me antracycklina . Studimi evidentoi qe ne subgrupe te caktuara vecanerisht ne ato me Her2 pozitive rezme te medha krahasuar me regjimin me Anthracyclina rezultoi ne perfitime .35-39.

Kohet e fundit eshte verejtur nje dallim i madh ne menyren e rikthimit te semundjes vecanerisht ne ato me Hormon receptor pozitive dhe negative .Ne ne kete studim kemi demonstruar se koha e relapsit dhe vendlokalizimi i tij ndryshojne ne nentipe molekulare te ndryshme panvarsisht nga trajtimi rezultate te raportuara edhe nga autoret e tjere .Pasi u vleresuan kurbat e mbijeteses ne nje ndjekje 5 vjecare tek keto te semure evidentuam se risku me i larte per rikthimin e semundjes ekzistonte ne vitin e pare dhe te dyte ne pacientet Her2 pozitive . dhe tripple negative .Me njohjen e nentipit molekular qe ne fillim nepermjet ketij studimi kemi demonstruar se mund ta shmangim relapsin me futjen e trajtimeve dhe regjimeve te reja terapeutike .Si rezultat mund te ulim ndjeshem edhe vdekshmerine e pacienteve me kancer te gjirit dhe shmangjen e trajtimeve te panevojshme .

Park dhe autore te tjere i kane demonstruar keto ndryshime ne shfaqjen e rekurences qe ne 2005 te cilat arrinin pikun e tyre ne vitin e pare dhe te dyte sipas statusit hormon receptor dhe Her2 por rezultatet e trajtimit nuk ndryshonin dhe rikthimi i semundjes ishte shume i larte pasi ne keto studime nuk ishin perfshire trajtimet e tjera si target terapia te cilat u perfshine pas 2009 .

Analiza jone tregoi se tumoret HER 2 pozitive dhe tripple negative jane tumore me grade te larte te malinjitetit dhe stade me te avancuara dhe se tumor biologjia eshte mekanizmi kryesor i ecurise

se semundjes duke i shtuar edhe faktoret e tjere si mosha e pacientit , statusi menopauzal , numri i limfonodulave etj. (Saphner et al³)

Ne vleresuar ne kete studim moshen e pacientit lidhur dhe me profilin biomolekular ne te cilen nuk u gjet ndonje lidhje e rendesishme dhe profili biomolekular ishte i shperndare ne menyre te njetrajtshme ne te gjitha grup moshat . Ne disa studime statusi menopauzal eshte i lidhur me ngjarje me te shumta dhe me biologji me agresive por kjo nuk ishte pjese e studimit tone

Futja e trajtimeve te reja ne trajtimin me kimioterapi dhe terapi targetuese ka kontribuar ne rezultatet tona por keto kane nevojte te perfeksionohen me tej per te shmangur trajtimet e panevojshme .

Pacientet triple negative jane nengrupi me heterogjen ne studimin tone dhe grupi me risk mjaft t larte per rekurence ku edhe modaliteti unik i trajtimit eshte kimiotherpia .Sfidat e bashkepunimit mes onkologut dhe anatomopathologut duhet te jene te medha ne zbulimin e markerave te reja ne kete nengrup pacientesh ne drejtim te permirsimit te trajtimit dhe te zbulimit te markerave te tjera .

Ne pacientet Hormon receptor pozitive perfitimi nga trajtimi me kimioterapi eshte i larte por baza e trajtimit ne kete grup eshte trajtim hormonal i cili edhe i tejzgjatur e ul riskun per rekurence pa harruar edhe perfitimet nga kirurgjia dhe radiotherapia lokale sidomos ne ato me limfonodula pozitive dhe margot e ekcizionit te infiltruara .

Ne perdorem keto biomarkera per te vleresuar ecurine e trajtimit dhe te semundjes dhe praktikisht edhe ne studimet e tjera ato jane me te perdorshmit ne praktiken e perditshme klinike ne perzgjedhjen e trajtimit edhe ne gjendje te stadit te hershem te semundjes .Ne u perpoqem ti shpjegonim pacientit se vlera e biomarkerave qe ne fillim te trajtimit sisitemik dhe sidomos marrja e informacionit mbi HER2 dhe HR ishte e domozdoshme para cdo fillimi te trajtimit .

Megjithese ndjekja pas trajtimit ishte 5 vjet disa rezultate nuk perputhen vecanerisht ne pacientet HR+/HER- ku relapsi eshte ne perqindje me te vogel per shkak se ne studimet e tjera ndjekja varion mbi 8 – 10 vjet . Ky studim ka avanatazh se jane krahasuar skemat e ndryshme te mjekimit sipas nengrupeve gje qe ne shumicen e studimeve te tjera krahasimi ndermjet skemave te mjekimit nuk

eshte bere sipas nengrupeve .Megjithese numri i pacienteve nuk ishte shume i madh mendoj se studimi arriti diferencat statistikore ndermjet nengrupeve molekulare .

Si permbledhje mund te themi se kemi nje permirsim te dukshem te ngjarjeve te pacienteve me stad I –III BC bazuar ne profilin molekular krahasuar me trajtimin para viteve 1990 dhe keto biomarkera jane pa dyshim mjaft te rendesishem ne prognozen dhe perzgjedhjen e trajtimit .

Perfundime

Marrja e informacionit mbi statusin HER2 dhe HR eshte i domozdoshem para fillimit te cdo trajtimi sistemik .Kjo e ndihmon onkologun ne perzgjedhjen me te sakte te trajtimit ne cdo faze te semundjes . Keto biomarkera sherbejne edhe si faktore prognostike dhe parashikues te trajtimit . Grupi me risk me te larte per relaps eshte grupi HER + HR- dhe tripple negative .

Pacientet Hormon Pozitive trajtimit hormonele e ka ulur rekurencen e semundjes .Aplikimi i kimioterapise adjuvante e ka ulur rekurencen ne keta paciente por ngelet per tu percaktuar tek pacientet node negative perfitimet nga trajtimi me kimiotherapi .

Ngelet per tu percaktuar ne te ardhmen analiza e efekteve anesore afatgjata te lidhura me kimiotherapine adjuvante .Studimet mbeshtesin trajtimet me regjime me joantracyclina per te ulur efektet e mevonsheme te trajtimit si insuficienca kardiake , myelodisplazia ,Leucemia etj .

Por reduktimi i riskut per relaps te semundjes eshte guri I themelit te trajtimit adjuvant dhe kjo ka cuar edhe ne permiresimin e mbijteses se pergjithshme te pacientit .

7 Rekomandime

Nepermjet ketij studimi u evidentua qe pacientet Hormon Receptor Positive HER2 negative Grate premenopauzale perfitojne nga supresioni ovarial dhe nga trajtimi hormonal .Kimioterapia me skemat CAF, FAC, FEC ,AC/T jep nje perfitim me te shprehur se ajo qe arrihet vetem me hormonoterapi .

2. Pacientet HER2 pozitive panvarsisht nga statusi Hormon Receptor administrimi i Trastuzumabit per nje vit ne kombinim me kimioterapine redukton riskun per rekurence rreth 70% ne kete nen grup .

3 .Pacientet tripple negative qe nuk mbishprehin HR dhe HER2 jane me karaktersitika biologjike te vacanta dhe me risk te larte per riakutizim te semundjes . Per kete nengrup do te investigohen edhe preparate te reja me qellim optimizimin e trajtimit dhe reduktimi i riskut per relaps .

4.Ne vazhdimesi detyra e onkologut eshte gjetja e e biomarkerave te tjere parashikues te rekurences se semundjes dhe parashikues te trajtimit ne nengrupe specifike te gjirit me qellim edhe futjen e trajtimeve te reja dhe eliminimin e trajtimeve te panevojshme .

5.Terapia adjuvante e personalizuar e bazuar ne biomarkererat qelizore se shpejti do te jete e ardhmja e trajtimit sistemik jo vetem ne kancerin e gjirit por edhe ne patologji te tjera malinje .

REFERENCA

1. Pansky B. Review of Gross Anatomy. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996
2. Riordan J, Auerbach KG. Breastfeeding and human lactation. Boston. Mass: Jones and Bartlett Publishers; 1993.

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov. 68 (6):394-424.
4. A. Ylli et al. Kontrolli i kancerit të gjirit. Udhërrëfyes për Shërbimet e Kujdesit Parësor. Instituti i Shëndetit Publik. 2014.
5. A. Ylli et al. Kontrolli i kancerit të gjirit në Shqipëri 2012-2018, Instituti i Shëndetit Publik, Tiranë 2019
- 6 Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health.* 1996. 17:47-67
- 7 N. Kacani, Semundjet kirurgjikale.fq 401-404, Tirane 2006, 617-089 (075.8)
8. Malhotra, Gautam & Zhao, Xiangshan & Band, Hamid & Band, Vimla. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy.* 10. 955-60. 10.4161/cbt.10.10.13879.
9. Guideline Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al, European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med.* 2019 Nov 26.
10. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al, MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early- Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25. 375 (8):717-29.
11. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1994 May 5. 330(18):1253-9.
12. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1. 23(1):30-40. Epub 2004 Nov 15.

13. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15. 21(8):1431-9.
14. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17. CD004421.
15. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976, 294:405-410.
10.1056/NEJM197602192940801
16. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N: Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol*. 2005, 23:5166-5170. 10.1200/JCO.2005.09.423
17. Peto R, Davies C, Godwin J, et al.: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.
18. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al.: Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009, 27:1177-1183.
10.1200/JCO.2008.18.4028
19. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1. 23(1):30-40. Epub 2004 Nov 15.
20. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and

cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1. 28(1):77-82.

21. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007:516.

22. Nitz U, Gluz O, Huober J et al. Final analysis of the prospective WSGAGO EC-doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2899.

23. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220.

24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, 378(9804), 1707-1716.

25. The Start Trialists Group The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial *Lancet*, 371 (2008), pp. 1098-1107

26. M. Donker, G. van Tienhoven, M.E. Straver, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter, open-label phase 3 non-inferiority trial *Lancet Oncol*, 15 (2014), pp. 1303-1310

27. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879

28. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The National Comprehensive Cancer Network experience. *J Clin Oncol* 2015;33:340–348
29. Helwick C. Final Analysis of BCIRG-006 Supports Use of Non–Anthracycline-Containing Regimen in Treatment of Women With Early Breast Cancer. *The ASCO Post*. Available at <http://www.ascopost.com/issues/march-10-2016/final-analysis-of-bcirg-006-supports-use-of-nonanthracycline-containing-regimen-in-treatment-of-women-with-early-breast-cancer/>. March 10, 2016; Accessed: August 4, 2017.
30. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as firstline hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. Oct 20 2008. 26(30):4883-90.
31. [Guideline] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2014 May 27.
32. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as firstline hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. Oct 20 2008. 26(30):4883-90.
33. Nielsen KV, Ejlersen B, Muller S, et al. Amplification of ESR1 may predict resistance to adjuvant tamoxifen in postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jun. 127(2):345-55.
34. Brooks M. Tamoxifen for 10 Years an Option: ASCO Guideline Update. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/825727>.
35. [Guideline] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer:

American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2014 May 27.

36. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Aug 27. 378(9793):771-84.

37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 May 14-20. 365(9472):1687-717.

38. Varga Z, Cserhati A, Kelemen G, et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15. 80(4):1109-16.

39. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat. 2011 May. 127(1):133-42.

40. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M Epstein RS, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. J Clin Oncol. 2009. 27:18s.

41. Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MP, Casparie MK, et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study. J Clin Oncol. 2009.27:18s.

42. Chustecka Z. ASCO 2009: Avoid SSRIs in breast cancer patients on tamoxifen. Medscape Medical News. Jun 2, 2009.

43. Donneyong MM, Bykov K, Bosco-Levy P, Dong YH, Levin R, Gagne JJ. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. BMJ. 2016 Sep 30. 354:i5014.

44. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29. 353(26):2747-57.
45. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008 Jan. 9(1):45-53.
46. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 6. 349(19):1793-802.
48. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21. 375 (3):209-19.
49. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
50. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
51. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273–83.
52. 11. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized short-HER study. *Ann Oncol* 2018;29:2328–33.
53. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741–8.
54. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic oncology research group (HORG). *Ann Oncol* 2015;26: 1333–40.

55. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *Am Soc Clin Oncol* 2018;36:506.
56. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant Trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2– positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:1199–206.
57. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2– positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034–42.
58. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122–31.
59. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367–77.
60. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 380:617–28.
61. Trapani D, Rajasekar AKA, Mathew A. More options for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: How to choose wisely?. *Int J Cancer*. 2019;145(11):2901-2906. doi:10.1002/ijc.3241813. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, Erber R, Moustafa Z, Scholz M, Lisboa B, Mohrmann S, Möbus V, Augustin D, Hoffmann G, Weiss E, Böhmer S, Kreienberg R, Du Bois A, Sattler D, Thomssen C, Kiechle M, Jänicke F, Wallwiener D, Harbeck N, Kuhn W. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol* 2014;25:1551-7.

62 . Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.

.63 Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Munárriz B, Rodríguez CA, Crespo C, de Alava E, López García-Asenjo JA, Guitián MD, Almenar S, González-Palacios JF, Vera F, Palacios J, Ramos M, Gracia Marco JM, Lluch A, Alvarez I, Seguí MA, Mayordomo JI, Antón A, Baena JM, Plazaola A, Modolell A, Pelegrí A, Mel JR, Aranda E, Adrover E, Alvarez JV, García Puche JL, Sánchez-Rovira P, Gonzalez S, López-Vega JM; GEICAM 9906 Study Investigators. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-14.

64. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Aranda I, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Barnadas A, Isla D, Martinez del Prado P, Ruiz Borrego M, Zaluski J, Arcusa A, Muñoz M, López Vega JM, Mel JR, Munarriz B, Llorca C, Jara C, Alba E, Florián J, Li J, López García-Asenjo JA, Sáez A, Rios MJ, Almenar S, Peiró G, Lluch A; GEICAM 9805 Investigators. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:2200-10.

65. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Davidson NE. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol* 2008;26:4092-9.

66 Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, Cameron D, Wardley A, O'Reilly S, Verrill M, Smith I, Yarnold J, Coleman R, Earl H, Canney P, Twelves C, Poole C, Bloomfield D, Hopwood P, Johnston S, Dowsett M, Bartlett JM, Ellis I, Peckitt C, Hall E, Bliss JM; TACT Trial Management Group; TACT Trialists.

Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-92.

65 Burnell M, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, Vandenberg T, Chalchal H, Albain KS, Perez EA, Rugo H, Pritchard K, O'Brien P, Shepherd LE. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:77-82.

66. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784–1792.

67. Crozier, J. A., Swaika, A., & Moreno-Aspitia, A. (2014). Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 529–538.

68 . Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, Buchholz TA, Giordano SH. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2012;21:800–809.

69. Dave P. Miller,¹ Megan C. Roberts,² Valentina I. Petkov,Shak S., Howlader N.,Cronin K.,Penberthy L. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor positive invasive breast cancer and 21-gene Recurrence Score results in the SEER database. Genomic Health, Inc., Redwood City, CA, USA; ² National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA²³.

70.Lakshmaiah KC, Anand A, Babu KG, et al. Role of Taxanes in Triple-Negative Breast Cancer: A Study From Tertiary Cancer Center in South India. *World J Oncol*. 2017;8(4):110-116.