



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Cancerul glandei mamare**

**Protocol clinic national**

**PCN - 102**

**Chișinău, 2019**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
nr. 846 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Cancerul glandei mamare”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Larisa Sofroni</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Vasile Jovmir</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Corneliu Ureche</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Simona Chilaru</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Diana Sochircă</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Bulat Iurie</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Petru Tuzluco</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Larisa Cotonet</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Ludmila Eftodiev</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Inga Chemencedji</b>	IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Tamara Andrușca</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

## CUPRINS

PREFAȚĂ.....	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	3
A.1. Diagnosticul maladiei.....	3
A.2. Codul bolii (CIM 10) și codurile topografice ICD-O-3.....	3
A.3. Utilizatorii.....	3
A.4. Scopurile protocolului:.....	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	4
A.6. Data următoarei revizurii.....	4
A.7. Lista autorilor.....	4
A.8. Definițiile folosite în document.....	4
A.9. Informația epidemiologică.....	4
B. PARTEA GENERALĂ.....	5
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional).....	6
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	7
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	12
C. 1. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor.....	14
C.2.1. Clasificarea cancerului glandei mamare.....	14
C.2.2. Factorii de risc.....	21
C.2.3. Depistarea precoce și screening-ul cancerului mamar.....	22
C.2.4. Conduita pacientei cu cancer al glandei mamare.....	23
C.2.4.1. Anamneza.....	24
C.2.4.2. Examenul fizic al glandelor mamare.....	24
C.2.4.3. Manifestările clinice ale cancerului mamar.....	25
C.2.4.4. Investigațiile paraclinice în diagnosticul cancerului mamar.....	25
C.2.4.5. Diagnosticul diferențial al cancerului mamar.....	26
C.2.4.6. Tratamentul cancerului glandei mamare.....	27
C.2.4.7. Principiile generale de tratament.....	27
C.2.4.8. Strategia terapeutică în funcție de stadiul maladiei în CGM.....	29
C.2.4.9. Principiile tratamentului chirurgical al CGM.....	29
C.2.4.10. Intervenția chirurgicală în CGM.....	30
C.2.4.11. Radioterapia cancerului glandei mamare.....	33
C.2.4.12. Tratamentul medicamentos al CGM.....	34
C.2.5. Complicațiile după diferite tipuri de tratament.....	41
C.2.5.1. Cancerul mamar în timpul sarcinii și în postpartum.....	41
C.2.5.2. Tratamentul cancerului mamar la bărbați.....	42
C.2.5.3. Reabilitarea pacienților cu CGM.....	42
C.2.5.4. Supravegherea pacienților cu CGM.....	43
D. Resursele umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului	44
E. Indicatorii de monitorizare a implementării protocolului.....	47
ANEXE.....	49
Anexa 1. Ghidul pacientei cu CGM.....	49
Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile pentru Protocolul Clinic Național „Cancerul glandei mamare”.....	51
Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare.....	53
Anexa 4. Tehnica autocontrolului glandei mamare.....	54
BIBLIOGRAFIE.....	55

Protocolul a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai IMSP Institutul Oncologic din RM.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului glandei mamare și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	
CGM	Cancerul glandei mamare
GM	Glanda mamară
Es	Estrogen
MFC	Maladia fibrocistică
MG	Mamografie
HT	Hormonoterapia
USG	Ultrasonografie
CHT	Chimioterapie
TC	Tomografie computerizată
PCT	Polichimioterapie
Pg	Progesteron
HER2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor 2
Ki-67	Indicele de proliferare celulară
G	Gradul de diferențiere celulară
Rc	Recidivă
Mt	Metastază
G/l	Ganglion limfatic
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
PCN	Protocol clinic național
MSMPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnosticul maladiei:

Cancerul glandei mamare CIM-10, D05 și C50

### A.2. Coduri topografice ICD-O-3

D05 – cancerul *in situ* al GM

C50 glanda mamară (excluză pielea sânului C44)

C50.0 Mamelon și areola

C50.1 Cadranul central al glandei mamare

C50.2 Cadranul superio-intern al glandei mamare

C50.3 Cadranul inferio-intern al glandei mamare

C50.4 Cadranul superio-extern al glandei mamare

C50.5 Cadranul inferio-extern al glandei mamare

C50.6 Prelungirea axilară a glandei mamare

C50.8 Afectarea glandei mamare în afara localizărilor menționate

C50.9 Nu este specificată localizarea procesului

### A.3. Utilizatorii:

- Centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Instituțiile medicale teritoriale (medici de familie, ginecologi, oncologi);
- Instituțiile/secțiile consultative și specializate în tratamentul cancerului glandei mamare

**Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.4. Scopurile protocolului:

- A spori depistarea precoce a CGM în stadiile incipiente- stadiile I-II.
- A scădea rata pacientelor în stadiile tardive ale CGM – stadiile III-IV.
- A ameliora rezultatele tratamentului CGM și a reduce rata recidivelor și a metastazelor după tratamentul radical al CGM, prin utilizarea intervențiilor chirurgicale moderne și a schemelor standarde de RT și PCT.
- A îmbunătăți calitatea vieții pacientelor cu CGM.

**A.5. Data elaborării protocolului: iunie 2009**

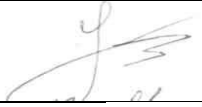
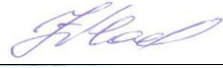
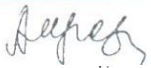

**A.6. Data ultimii actualizări: 2019**

**A.7. Data următoarei revizuirii: 2024**

**A.8. Lista și informațiile de contact a autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea PCN**

<i>Numele, prenumele</i>	<i>Funcția deținută</i>
<b>Larisa Sofroni</b>	d.h.ș.m, conferențiar cercetător, șef Laboratorului științific Tumori organelor reproductiv, IMSP IO
<b>Vasile Jovmir</b>	d.h.ș.m, profesor cercetător, IMSP IO, președintele Comisiei pe Specialitate a MSMPS în Oncologie, chimioterapie și radioterapie
<b>Corneliu Ureche</b>	d.ș.m., șef secției Mamologie 1, IMSP IO
<b>Simona Chilaru</b>	d.ș.m., șef secției Mamologie 2, IMSP IO
<b>Diana Sochircă</b>	d.ș.m., colaborator științific, IMSP IO
<b>Bulat Iurie</b>	d.h.ș.m, profesor cercetător, vicedirector știință IMSP IO
<b>Petru Tuzlucov</b>	Șef Departamentul Radioterapie, IMSP IO
<b>Larisa Cotonet</b>	Șef secție Radioterapie nr.1, IMSP IO
<b>Ludmila Eftodiev</b>	Șef secție Radioterapie nr.2, IMSP IO
<b>Inga Chemencedji</b>	Șef secție Anatomie patologică, IMSP IO

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat**

<b>Denumirea</b>	<b>Persoana responsabilă, semnătura</b>
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

#### A.9. Definițiile folosite în document

**Cancer al glandei mamare** - proces malign care se dezvoltă din epiteliul ductal sau lobular al glandei mamare.

**Cancer Paget** - una din formele cancerului glandei mamare care se dezvoltă din epiteliul mamelonului.

**Cancer „in situ”** - cancer intraepitelial, fără invazie în țesuturile subepiteliale.

**Extinderea loco-regională** - afectarea tumorală a glandei mamare și ganglionilor limfatici regionali externi.

**Generalizarea procesului tumoral** - apariția metastazelor în organe și țesuturi, în alți ganglioni limfatici decât cei regionali.

**Screening** este o metodă de testare care își propune să detecteze cancerul la persoanele care nu prezintă nici un simptom. Screening-ul cancerului (engl. to screen = a căuta) presupune diagnosticul cancerului la populația asimptomatică, într-un stadiu preclinic al maladiei.

**Scopul** screening-ului de masă este scăderea morbidității și/sau a mortalității într-o populație, prin detecția cancerului în stadii precoce la populația aparent sănătoasă.

**Depistarea precoce** a patologiilor oncologice ale glandelor mamare constă în detectarea atât a stărilor precanceroase, a tumorilor benigne, cât și a cancerului în stadiile preclinice sau incipiente, ce va spori considerabil șansele și calitatea unui tratament de succes, dar și va permite economia și gestionarea mai eficientă a finanțelor în sistemul de sănătate.

#### **A. 10. Informația epidemiologică**

Cancerul glandei mamare actualmente reprezintă cea mai frecventă formă de neoplazii la femei, constituind o problemă majoră cu impact global, cauzată de morbiditate și mortalitate înaltă. Cancerul mamar continuă să fie o problemă de mare actualitate în oncologie deoarece, pe de o parte, frecvența morbidității prin această localizare se menține la un nivel foarte ridicat, iar pe de altă parte, au apărut modalități de reducere a mortalității.

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova cancerul glandei mamare ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei. Conform ultimelor date statistice prezentate de Cancer Regstru al IMSP Institutul Oncologic, incidența tumorilor maligne ale glandelor mamare crește din an în an. În anul 2015 au fost luate la evidență în IMSP Institutul Oncologic 1013 paciente, care au constituit 53,6 ‰, în 2016 numărul pacientelor a ajuns deja la 1170 (63,4‰), iar în anul 2017 numărul acestora a crescut la 1199, ce a constituit 65,0‰. Respectiv a crescut și ponderea morbidității prin tumori maligne ale glandelor mamare de la 10,7% în 2015, la 11,9 % - în 2017.

În Republica Moldova anual se înregistrează în jur de 1000 de paciente cu cancer mamar, reprezentând 22% din morbiditatea oncologică anuală. Se estimează că 1 din 9 femei pe parcursul vieții vor fi afectate de această groaznică maladie.

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia primară</b>	<p><b>Trauma psihică</b> acută și cronică contribuie la dereglări hormonale și imune severe, ce măresc riscul în CGM.</p> <p><b>Trauma fizică</b> a GM scade cantitatea IgA pe membrana celulei glandulare și micșorează imunitatea tisulară anticanceroasă.</p> <p><b>Factorii funcției reproductive</b> (menarhă precoce, menopauza tardivă, avorturile, nuliparitatea) contribuie la proliferarea țesutului glandular mamar și la hiperstimularea estrogenică [34, 39].</p> <p><b>Factorul ereditar</b> (BRCA1, BRCA2, etc) [24, 27].</p> <p><b>Abuzul de alcool</b> afectează ficatul, diminuând, funcția metabolică și de eliminare a hormonilor.</p> <p><b>Obezitatea.</b> În țesutul adipos periferic se petrece aromatizarea testosteronului (trecerea lui în estronă), prin urmare, obezele au o sursă suplimentară de estrogeni, ce majorează riscul în procesele precanceroase și maligne ale GM.</p> <p><b>Alimentația.</b> Grăsimile de origine animalieră conțin o cantitate sporită de colesterol, care este o sursă suplimentară a hormonilor steroizi.</p> <p><b>Fumatul</b> – tutunul conține peste 4000 substanțe toxice, inclusiv, cancerigene, care acționează asupra tuturor organelor, inclusiv și a țesutului glandular.</p> <p><b>Radiația.</b> Câmpul magnetic, acțiunea substanțelor și surselor radioactive contribuie la afectarea genomului celulei și mărește riscul în procesele displazice și neoplazice (Grad de dovadă I), [34, 35].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări pentru prevenirea stresului psihic: acut și cronic;</li> <li>• Informarea populației despre rolul traumei glandei mamare în riscul CGM și conduita în caz de trauma;</li> <li>• Recomandări pentru planificarea familiei;</li> <li>• Vigilență oncologică sporită a grupului de femei cu ereditatea agravată;</li> <li>• Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață: combaterea tabagismului, evitarea consumului abuziv de alcool; limitarea consumului grăsimilor de origine animalieră; întrebuințarea cantității optime de Iod în alimentație; combaterea sedentarismului; menținerea masei corporale în limita normei (IMC ≤ 25); limitarea (până la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.), evitarea contactului cu substanțe radioactive (<i>Caseta 2</i>).</li> <li>• Familiarizarea cu autocontrolul sânilor- referire la sursa: Tehnica autocontrolului glandelor mamare (<i>Anexa 3</i>).</li> </ul>
<b>2. Profilaxia secundară</b>	Tratamentul stărilor funcționale dishormonale și a patologiilor asociate (tiroidiene, ginecologice,	<b>Recomandabil:</b> Consult și tratament la specialiștii de profil

	neurologice, hepatice etc.)	
<b>3. Depistarea precoce</b>	Depistarea precoce a CGM se efectuează în baza obiectivului specific 2: <i>Sporirea ratei de depistare precoce a cancerului din cadrul Programului național de control al cancerului pentru anii 2016-2025.</i> <b>Scopul programului:</b> Micșorarea morbidității și mortalității prin cancer mamar în Republica Moldova. (Grad de dovadă I).	<b>Obligatoriu:</b> școlarizarea femeilor cu autoexaminarea GM de la orice vârstă; examinarea clinică a GM de la vârsta de 18 ani; examinarea USG a GM de la vârsta de 18 ani; mamografia, la depistarea patologiei localizate în GM (după 35 de ani), (Casetă 3)
<b>4. Screening-ul mamografic</b>	Screening-ul prin mamografie digitală rămâne a fi metoda de bază în depistarea precoce a cancerului mamar [1, 3].	Programe –pilot de screening mamografic în raioanele cu indicatorii maximali de incidență și prevalență pentru ultimii ani statistici.
<b>5. Necesitatea consultului specialistului</b>	Pacientele cu prezența oricărei formațiuni localizate în GM necesită a fi îndreptate la consultația medicului oncolog mamolog pentru efectuarea investigațiilor complexe prevăzute în acest protocol.	<b>Obligatoriu:</b> Toate pacientele la care a fost depistată patologia localizată a glandei mamare, se îndreaptă la oncologul raional pentru o investigație complexă (clinică, USG, mamografia, examinarea citologică) cu scopul de a confirma sau a infirma diagnosticul. Pacienta va fi obligatoriu îndreptată cu rezultatele investigațiilor la consultația medicului oncolog mamolog.
<b>6. Profilaxia terțiară</b>	În intervalul dintre curele de tratament și după finalizarea acestuia se vor lichida complicațiile survenite, se va efectua tratamentul patologiilor concomitente conform indicațiilor specialiștilor inițiați în tratamentul cancerului glandei mamare (Grad de dovadă IV) [16, 17].	<b>Obligatoriu:</b> Supravegherea se va face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor specialiștilor implicați în tratamentul cancerului glandei mamare (casetă 23, 27).

### B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)

Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia primară</b>	Vezi descrierea B1	Vezi descrierea B1
<b>2. Profilaxia secundară</b>	Vezi descrierea B1	Pacienta va fi obligatoriu îndreptată cu rezultatele investigațiilor la consultația medicului oncolog mamolog.
<b>3. Diagnosticul</b>		



<p><b>3.1 Suspectează sau confirmă diagnosticul de cancer al glandei mamare.</b></p>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colectarea anamnezei (<i>caseta 5</i>)</li> <li>• Investigații clinice (<i>caseta 6,7</i>)</li> <li>• Investigații paraclinice (<i>caseta 8</i>)</li> <li>• Mamografia (conform recomandărilor);</li> <li>• USG (conform recomandărilor);</li> <li>• Radiografia cutiei toracice;</li> <li>• ECG;</li> <li>• Analiza generală a sângelui;</li> <li>• Determinarea grupei sangvine și a Rh factor</li> <li>• Analiza generală a urinei;</li> <li>• Biochimia sângelui (proteina, albumina plazmei, ureia, bilirubina totală, directă și indirectă, ALT, AST, fosfataza alcalină, amilaza, K, Ca, Mg, indicii coagulogramei);</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>Tabelul 1</i>).</li> </ul>
<p><b>4. Îndreptarea la consultația oncologului mamolog.</b></p>	<p>Tratamentul CGM are un caracter complex, care include tratamentul PCT (neoadjuvant sau adjuvant), RT, intervenția chirurgicală și HT. Elaborarea strategiei de tratament se efectuează în baza a mai multor criterii, de aceea tactica de tratament se va elabora numai în cadrul comisiilor multidisciplinare, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuți, rehabilitologi, psihologi, ș.a.). La fel, instituția dată trebuie să dispună atât de specialiștii anatomopatologi, care vor stabili corect caracterul procesului în GM, cât și de utilaj special pentru efectuarea investigației histopatologice urgente și definitive a materialului prelevat. Prin comisia multidisciplinară se va elabora</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <p>Toate pacientele la care a fost suspectat sau confirmat diagnosticul de CGM se îndreaptă la consultația oncologului mamolog, care va prezenta pacienta la comisia multidisciplinară pentru elaborarea tacticii de tratament.</p>

	tactica de tratament specific al pacientei cu CGM (Grad de dovadă I) [7, 11, 30].	
<b>5. Supravegherea</b>	Scopul supravegherii este de a monitoriza atât efectul tratamentului specific administrat în legătură cu CGM, cât și cel al maladiilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, ginecologice etc.).	<b>Obligatoriu:</b> Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie, conform recomandărilor oncologului mamolog ( <i>caseta 23,27</i> ). La apariția simptomelor clinice de recidive sau metastaze la distanță, medicul de familie sau oncologul raional îndreaptă pacienta la consultația oncologului mamolog.
<b>B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b>		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia primară</b>	Vezi descrierea B1	Vezi descrierea B1
<b>2. Profilaxia secundară</b>	Maladiile benigne și stări precanceroase ale GM  <b>Riscul malignizării</b> Papilomul intraductal – 7-30%; Adenomul și fibroadenomul – cazuistic; Tumorul filoid – până la 1-3%; Forma difuză a MFC – 2,5%-5%; Forma nodoză a MFC – 5%-7%; Genicomastia forma localizată– 5%-7% Hamartomul – cazuistic;	<b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul chirurgical al maladiilor benigne și al stărilor precanceroase în volum de rezecție sectorală a GM, sub protecția anesteziei generale în cadrul instituțiilor specializate.</li> <li>• Supravegherea pacientelor tratate anterior în legătură cu maladii benigne și stări precanceroase ale GM.</li> </ul>
<b>3. Diagnosticul</b>		
<b>3.1. Diagnosticul clinic</b> <b>3.2. Metode de concretizare a caracterului procesului în glanda mamară</b>  <b>3.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign.</b>	Cancer al glandei mamare (se indică obligativ stadiul procesului tumoral)	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colectarea anamnezei(<i>caseta 5</i>)</li> <li>• Investigații clinice (<i>caseta 6-7</i>)</li> <li>• Mamografia (conform recomandărilor) - 2 proiecții</li> <li>• USG (conform recomandărilor)</li> <li>• Citologia (2 puncții prin biopsie aspirativă cu ac fin, la necesitate ghidate: ecorafic sau mamografic)</li> <li>• <b>Trepan- biopsia tumorii</b> (tumora mai mare de 1,0 cm) cu efectuarea analizei histopatologice și</li> </ul>

<p><b>3.4 Metode de determinare a particularităților organismului</b></p>		<p>imunohistochimice a tumorilor la pacientele cu dagnosticul confirmat citologic sau stabilit clinic și paraclinic fără confirmare citologică. La necesitate (tumori mici, greu palpabile, adânc situate în țesutul glandular) trepan- biopsia se va efectua sub ghidaj ecografic sau mamografic.</p> <p>Stadiul maladiei se apreciază atât clinic, cât și conform datelor USG și mamografiei.</p> <p><b>N. B. Pacientele însărcinate prezintă 2 particularități de diagnostic:</b></p> <p><i>1. Nu se va efectua puncția aspirativă cu ac fin din considerente de rezultate citologice fals-pozitive (4-6 %). Se va efectua trepan-biopsia în condiții de staționar (pericol de iminență de avort);</i></p> <p><i>2. Se va efectua USG glandelor mamare, ca metodă de diagnostic de bază (Mamografia este contraindicată).</i></p> <p>Afectarea g/l axilare se confirmă clinic, cu ajutorul USG regiunii axilare, prin investigația citologică prin biopsie aspirativă cu ac fin.</p> <p>Afectarea g/l supraclaviculare și axilare controlaterale se confirmă prin investigația clinică, USG a acestora și prin investigația citologică prin biopsie aspirativă cu ac fin.</p> <p><b>Recomandabil - Tomografia computerizată (TC) a glandei mamare - la necesitate- (formele oculte, formele local-avansate cu suspecție la concreșterea în țesuturile cutiei toracice).</b></p> <p><b><u>Pentru determinarea răspândirii procesului:</u></b></p> <p><b>Obigator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-grafia cutiei toracice</li> <li>• USG glandei tiroide, a organelor abdominale, retroperitoneale, a bazinului mic;</li> <li>• Scintigrafia scheletului în regim „corp integru”</li> <li>• TC la creier - cu contrast;</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p>
---	--	---

		<p>➤ <b>Tomosinteza organelor cutiei toracice, oaselor, ficatului</b> - în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în pulmoni, ficat, oase, etc.)</p> <p>➤ <b>TC cu sau fără contrast</b> se va efectua în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în creier, pulmoni, ficat, oase, etc.).</p> <p><b>TC a ficatului</b> se va efectua în regim angio CT plus 3 faze (în cazul suspjeciei la proces secundar )</p> <p><i>N.B. Cu scop diagnostic se recomandă TC cu contrast, iar pentru monitorizarea dinamicii procesului se va face fără contrast. TC a sistemul osos se va efectua fără contrast.</i></p> <p>➤ <b>RMN organelor interne</b> - pentru evaluarea răspândirii procesului (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic)</p> <p>➤ <b>Determinarea mutațiilor BRCA 1/ BRCA 2</b> pacientelor cu CGM cu anamneza eredo-colaterală agravată (2 și mai multe rude de gradul 1-2).</p>
<b>4. Aprecierea tacticii de tratament</b>	Pacientele cu CGM după efectuarea investigațiilor complexe și stabilirea răspândirii procesului se discută în cadrul comisiilor multidisciplinare, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuți, rehabilitologi, psihologi, ș.a.), care elaborează tactica de tratament (Grad de dovadă I) [8.10, 19].	<b>Obligatoriu:</b> Conform deciziei consiliului multidisciplinar, pacientele sunt internate în secțiile specializate în tratamentul cancerului glandei mamare ( <i>caseta 9,10</i> ).
<b>5. Supravegherea</b>	Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul tratamentului administrat în vederea corectării acestuia în caz de ineficacitate.	<b>Obligatoriu:</b> Eficacitatea tratamentului va fi confirmată prin metode clinice, USG, mamografie, Ro organelor cutei toracice, scintigrafia scheletului în regim „corp integru”, etc. In cazul lipsei eficacității tratamentului prescris, schimbarea tacticii de tratament se va efectua în cadrul comisiei multidisciplinare.

<b>B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsurile)</b>	<b>Motive (reperle)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>1. Spitalizarea</b>	Pacienta cu cancer operabil al glandei mamare.	<b>Criteria de spitalizare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspecție la CGM sau CGM confirmat citologic sau histologic.</li> <li>• În cazul neconfirmării diagnosticului se va efectua rezecția sectorală cu investigație morfologică urgentă.</li> <li>• În cazurile de CGM confirmat histologic pacienta va fi spitalizată în secția de profil, conform deciziei comisiei multidisciplinare, care vor elabora tactica de tratament.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
<b>2.1 Diagnosticul clinic</b>  <b>2.2 Metode de apreciere a caracterului procesului în glanda mamară</b>  <b>2.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign al glandei mamare.</b>  <b>2.4 Metode de determinare a particularităților organismului.</b>		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colectarea anamnezei (caseta 5)</li> <li>• Investigații clinice (caseta 6-7)</li> <li>• Rezecție sectorală a GM cu investigația morfologică urgentă a țesutului tumoral (în caz de lipsa confirmării citologice)</li> <li>• Investigația morfopatologică a piesei înlăturate la intervenția chirurgicală.</li> <li>• Se va determina forma morfopatologică a tumorii, tipul de creștere, indicele G, gradul de expresie al REs, RPg, HER2/neu, Ki-67), starea țesutului adiacent, al gradului de patomorfoză, a g/l afectați de metastaze, inclusiv, numărul acestora.</li> <li>• Analiza generală a sângelui*</li> <li>• Analiza generală a urinei*</li> <li>• Biochimia sângelui*(proteina, albumina, ureia, creatinina, bilirubina totală, directă și indirectă, ALT, AST, fosfataza alcalină, amilaza, K, Ca, Mg, indicii coagulogramei)</li> <li>• ECG*</li> <li>• Ro pulmonară*</li> </ul> <p>*se efectuează în cazul patologiei concomitente pentru monitorizarea compensării funcțiilor vitale a organismului.</p>

<b>3. Tratamentul</b>		
<b>3.1. Tratamentul chirurgical</b>		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduita preoperatorie (<i>caseta 12</i>)</li> <li>• Intervenția chirurgicală (<i>caseta 13, 14</i>)</li> <li>• Conduita postoperatorie (<i>caseta 15</i>)</li> <li>• Selectarea schemei de tratament în funcție de stadiul maladiei, statusul somatic, REs, RPg, HER2/neu, Ki-67 (<i>caseta 11</i>)</li> <li>• Conduita în cadrul tratamentului (<i>caseta 10</i>)</li> </ul>
<b>4. Elaborarea recomandărilor pentru supravegherea pacientei la nivelul asistenței medicale primare (după tratamentul administrat)</b>		<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul definitiv desfășurat cu indicarea stadiului maladiei, a numărului și rezultatului investigației histopatologice.</li> <li>• Rezultatele celorlalte investigații efectuate în staționar.</li> <li>• Tratamentul aplicat și rezultatele acestuia.</li> <li>• Recomandările explicite pentru pacientă.</li> <li>• Planul detaliat al tratamentului ulterior și termenii de monitorizare</li> </ul> <p>(<i>caseta 23,27</i>).</p>
<b>5.Reabilitarea</b>		Măsurile de reabilitare ( <i>caseta 26</i> )
<b>6.Supravegherea</b>		Individualizarea termenilor de supraveghere la diferite etape ( <i>caseta 27</i> )

## C. 1. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. CLASIFICAREA CLINICĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

#### **Caseta 1. Clasificarea cancerului glandei mamare**

Clasificarea Internațională TNM, ediția VIII (revizuită în anul 2017 de către Centrul Internațional Anticancer).

#### **CLASIFICAȚIA CLINICĂ**

Sistemul TNM reprezintă expresia extensiei anatomice a tumorii maligne a glandei mamare și se bazează pe definirea a trei componente:

**T** - tumora primară

**Tx** - date insuficiente pentru aprecierea extinderii tumorii primare.

**To** - tumoră nonpalpabilă în glanda mamară

**Tis** - carcinom preinvaziv (carcinom „in situ”)

**Tis(DCIS)** carcinom „in situ” ductal

**Tis (Paget)** - maladia Paget a mamelonului fără tumoră în țesutul glandular.

Maladia Paget cu prezența tumorii în glanda mamară se clasifică în funcție de mărimea tumorii.

**T1** - tumoră de maxim 2cm.

**T1mi** - tumora mai mica de 0,1cm

**T1a** - tumoră de minim 0,1cm, dar nu mai mult de 0,5cm.

**T1b** - tumoră de minim 0,5cm, dar nu mai mare de 1cm.

**T1c** - tumoră diametrul căreia nu depășește 2cm.

**T2** - tumoră cu diametrul mai mare de 2cm, dar care nu depășește 5cm.

**T3** - tumoră mai mare de 5cm.

**T4** - tumoră de orice dimensiune cu afectare directă a peretelui toracic sau a pielii. Peretele toracic include coastele, mușchii intercostali, mușchiul dințat anterior și nu mușchiul pectoral.

**T4a** - răspândire pe peretele toracic.

**T4b** - edem (inclusiv simptomul „coajei de lămâie”), ulcerarea pielii și prezența metastazelor intracutane în pielea glandei mamare.

**T4c** - semnele descrise la T4a și T4b. T4d - forma edemo-infiltrativă a cancerului glandei mamare. N.B. Forma edemo-infiltrativă a cancerului glandei mamare se caracterizează prin mărirea în volum a glandei mamare, țesutul glandular este indurat difuz, mamelonului poate fi retras și deviat, iar areola - edemațiată. În tesutul glandular nu se palpează formațiuni tumorale. Pielea - cu sectoarele proeminente sau umbilicate, rețracția mamelonară sau alte modificări cutanate (cu excepția T4b și T4d) vor fi evaluate în funcție de diametrul tumorii, neinfluențând clasificarea.

**cN** - ganglionii limfatici regionali(clinic)

**cNx** - date insuficiente pentru aprecierea g/l regionali.

**cN0** - nu sunt metastaze regionale.

**cN1** - metastaze în g/l axilari homolaterali.

**cN1mi** - micrometastaze de la 0,2 până la 2,0mm

**cN2** - metastaze în g/l axilari ipsilaterali fixați între ei.

**cN2a** - metastaze axilare cu g/l aderenți între ei sau la alte structuri tisulare adiacente.

**cN2b** - metastaze în g/l intramamari cu lipsa manifestării clinice a metastazelor axilare.

**cN3** - metastaze în g/l subclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea g/l axilari, sau a celor intramamari, axilari ipsilaterali, sau metastaze în g/l supraclaviculari și axilari cu sau fără afectarea metastatică a celor ipsilaterali.

**cN3a** - metastaze în g/l subclaviculari (poate fi afectat un ganglion sau un grup).

**cN3b** - afectarea metastatică a g/l intramamari și axilari.

**cN3c** - metastaze în g/l supraclaviculari.

Notă: Expresia „clinic stabilite” se aplică pentru cazurile de prezență a simptomelor clinice de afectare metastatică a g/l sau de vizualizarea acestora prin alte metode (cu excepția limfoscintigrafiei).

**M** - metastaze la distanță

**Mx** - date insuficiente pentru aprecierea prezenței metastazelor la distanță.

**M0** - semne de metastaze la distanță nu-s.

**M1** - există metastaze la distanță.

În cazul M1 și pM1 se precizează localizarea afectării:

PUL - afectare pulmonară

OSS - oase

PER – peritoneu

HEP – ficat

OTN - altele

LUM-ganglioni limf. neregionali

MAR - măduva osoasă

ADR - suprarenale

SKI - piele

BRA - creier

PLE - pleura

### CLASIFICAREA MORFOPATOLOGIA – pTNM

pT - tumora primară

Clasificarea morfopatologică necesită examinarea carcinomului primar, pe marginele rezecției macroscopice nu trebuie să fie prezent țesutul tumoral.

Se clasifică ca pT cazul în care tumora e solitară sau asociată cu tumori microscopice și atunci clasificarea pT corespunde clasificării categoriei T.

În clasificarea pT mărimea tumorii corespunde componentului invaziv. Dacă există o tumoră de o extindere mare (de exemplu 4 cm) cu un component invaziv mic ( $\leq 0,5$  cm) tumora va fi clasificată ca pT1a.

pN - metastaze în ganglioni limfatici regionali

**pNx**- g/l nu pot fi apreciați

**pN0** – fără metastaze în g/l

**pN1** - micrometastaze sau metastaze în 1-3 g/l ipsilaterali sau intramamari, inclusiv în g/l santinelă nedetectabil clinic.

**pN1 mi** - micrometastază mai mică sau egală cu 0,2 mm sau mai mare de 200 celule maligne, însă nu mai mare de 0,2 mm.

**pN1a** - metastaze în 1-3 g/l axilari, din care unul va fi de maxim 2 mm.

**pN1b** - metastaze microscopice în g/l axilari mai mari de 2 mm.

**pN1c** - micrometastaze în 1-3 g/l și intramamari.

**pN2** - metastaze în 4-9 g/l ipsilaterali sau manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari ipsilaterali fără afectarea celor axilari.

**Mențiune:** „fără manifestări clinice” semnifică nedepistarea lor la examenul clinic obiectiv sau alte metode de vizualizare (excepție limfoscintigrafia); „cu manifestări clinice” semnifică depistarea g/l la examenul clinic obiectiv sau prin alte metode de vizualizare (excepție limfoscintigrafia).

**pN2a** - metastaze în 4-9 g/l axilari, printre care, minimum unul atinge dimensiuni de 2mm;

**pN2b** - metastaze clinic manifeste în g/l intramamari fără afectarea celor axilari;

**pN3** - metastaze în 10 și mai mulți g/l axilari ipsilaterali; sau în cei subclaviculari ipsilaterali; sau manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari cu afectarea cel puțin și a unui g/l axilar; sau afectare a mai mult de 3 g/l axilari fără manifestări clinice și micrometastaze în g/l intramamari; sau metastaze în g/l supraclaviculari ipsilaterali;

**pN3a** - metastaze în 10 și mai mulți g/l axilari (minimum unul atingând dimensiuni de mai mult de 2 mm) sau metastaze în g/l subclaviculari;

**pN3b** - manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari cu afectarea cel puțin și a unui g/l axilar; sau metastaze în mai mult de 3 g/l axilari și micrometastaze în g/l intramamari santinelă stabilite la investigația histologică, fără manifestări clinice;

**pN3c** - metastaze în g/l supraclaviculari;

**pM** - metastaze la distanță.

Categoria pM corespunde categoriei M.



### STADIALIZAREA ANATOMICA A CANCERULUI GLANDEI MAMARE:

St. 0 Tis No Mo	St. IIIA T <sub>3</sub> NoMo; To N <sub>2</sub> Mo; T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M;
St. IA T <sub>1</sub> No Mo	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Mo; T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> Mo
St. IB To, T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> mi. Mo	St. IIIB orice T N <sub>2</sub> Mo; T <sub>4</sub> No- <sub>2</sub> Mo;
St. IIA To N <sub>1</sub> Mo; T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> Mo	St. IIIC orice T orice N <sub>3</sub> Mo
St. IIB T <sub>2</sub> No Mo; T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> Mo	St. IV orice T orice N M <sub>1</sub>

### STADIALIZAREA CANCERULUI MAMAR DUPĂ GRUPURILE DE PROGNOSTIC

	<u>N</u>	<u>M</u>	<u>G</u>	<u>HER2</u>	<u>ER</u>	<u>PR</u>	<u>stadiu</u>
Tis	N0	M0	1-3	Orice	Orice	Orice	0
T1	N0	M0	1	Poz	Orice	Orice	IA
T1	N0	M0	1-2	Neg	Poz	Poz	IA
T1	N0	M0	2	Poz	Poz	Poz	IA
T1	N0	M0	3	Poz	Poz	Orice	IA
T0-1	Nmi	M0	1	Poz	Orice	Orice	IA
T0-1	Nmi	M0	1-2	Neg	Poz	Poz	IA
T0-1	Nmi	M0	2	Poz	Poz	Poz	IA
T0-1	Nmi	M0	3	Poz	Poz	Orice	IA
T1-2	N0	M0	1-3	Neg	Poz	Orice	IA
T1	N0	M0	1	Neg	Poz	Neg	IB
T1	N0	M0	1	Neg	Neg	Poz	IB
T1	N0	M0	2	Poz	Poz	Neg	IB
T1	N0	M0	2	Poz	Neg	Orice	IB
T1	N0	M0	2	Neg	Neg	Poz	IB
T1	N0	M0	3	Poz	Neg	Orice	IB
T1	N0	M0	3	Neg	Poz	Poz	IB
T0-1	Nmi	M0	1	Neg	Poz	Neg	IB
T0-1	Nmi	M0	1	Neg	Neg	Neg	IB
T0-1	Nmi	M0	2	Poz	Neg	Neg	IB
T0-1	Nmi	M0	2	Poz	Poz	Orice	IB
T0-1	Nmi	M0	2	Neg	Neg	Poz	IB
T0-1	Nmi	M0	3	Poz	Neg	Orice	IB
T0-1	Nmi	M0	3	Neg	Poz	Poz	IB
T2	N0	M0	1-3	Poz	Poz	Poz	IB
T2	N0	M0	1,2	Neg	Poz	Poz	IB
T1	N1	M0	1-3	Poz	Poz	Poz	IB
T1	N1	M0	1,2	Neg	Poz	Poz	IB
T2	N1	M0	1	Neg	Poz	Poz	IB
T2	N1	M0	2	Poz	Poz	Poz	IB

T0-2	N2	M0	1-2	Poz	Poz	Poz	IB
T3	N1-2	M0	1	Poz	Poz	Poz	IB
T3	N1-2	M0	2	Poz	Poz	Poz	IB
T1	N0	M0	1	Neg	Neg	Neg	IIA
T1	N0	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIA
T1	N0	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIA
T1	N0	M0	3	Neg	Neg	Poz	IIA
T1	N0	M0	3	Neg	Neg	Neg	IIA
T0-1	Nmi	M0	1	Neg	Neg	Neg	IIA
T0-1	Nmi	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIA
T0-1	Nmi	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIA
T0-1	Nmi	M0	3	Neg	Neg	Poz	IIA
T0-1	Nmi	M0	3	Neg	Neg	Neg	IIA
T0-1	N1	M0	1	Poz	Poz	Neg	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Poz	Neg	Orice	IIA
T0-1	N1	M0	1	Neg	Poz	Neg	IIA
T0-1	N1	M0	1	Neg	Neg	Poz	IIA
T0-1	N1	M0	1	Neg	Poz	Poz	IIA
T2	N0	M0	1	Poz	Poz	Neg	IIA
T2	N0	M0	1-2	Poz	Neg	Orice	Iia
T2	N0	M0	1	Neg	Poz	Neg	IIA
T2	N0	M0	1	Neg	Neg	Poz	IIA
T2	N0	M0	1	Neg	Poz	Poz	IIA
T0-2	N2	M0	1	Neg	Poz	Poz	IIA
T3	N1-2	M0	1	Neg	Poz	Poz	IIA
T0-1	N1	M0	1	Neg	Neg	Neg	IIB
T0-1	N1	M0	2	Poz	Poz	Neg	IIB
T0-1	N1	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIB
T0-1	N1	M0	2	Neg	Neg	Poz	IIB
T0-1	N1	M0	3	Poz	Poz	Neg	IIB
T0-1	N1	M0	3	Poz	Neg	Orice	IIB
T2	N0	M0	1	Neg	Neg	Neg	IIB
T2	N0	M0	2	Poz	Neg	Neg	IIB
T2	N0	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIB
T2	N0	M0	2	Neg	Neg	Poz	IIB
T2	N0	M0	3	Poz	Poz	Neg	IIB
T2	N0	M0	3	Poz	Neg	Orice	IIB
T2	N1	M0	1	Poz	Orice	Orice	IIB
T2	N1	M0	1	Neg	Neg	Poz	IIB

T3	N1-2	M0	2	Neg	Poz	Poz	IIB
T3	N1-2	M0	3	Poz	Poz	Poz	IIB
T0-1	N1	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Neg	Neg	Orice	IIIA
T2	N0	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIIA
T2	N0	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIIA
T2	N0	M0	3	Neg	Neg	Orice	IIIA
T2	N1	M0	1	Neg	Poz	Neg	IIIA
T2	N1	M0	2	Poz	Neg	Neg	IIIA
T2	N1	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIIA
T2	N1	M0	3	Poz	Poz	Neg	IIIA
T2	N1	M0	3	Poz	Neg	Neg	IIIA
T3	N0	Mo	1	Neg	Poz	Neg	IIIA
T3	N0	M0	2	Poz	Neg	Neg	IIIA
T3	N0	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIIA
T3	N0	M0	3	Poz	Poz	Neg	IIIA
T3	N0	M0	3	Poz	Neg	Neg	IIIA
T2	N1	M0	3	Neg	Neg	Orice	IIIC
T3	N0	M0	3	Neg	Neg	Orice	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Neg	Neg	Orice	IIIC
T3	N1-2	M0	2	Neg	Neg	Neg	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Neg	Poz	Neg	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Neg	Neg	Oice	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Neg	Poz	Neg	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Neg	Neg	Orice	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Poz	Poz	Neg	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Poz	Neg	Orice	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Neg	Neg	Orice	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Poz	Poz	Neg	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Poz	Neg	Orice	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Neg	Orice	Orice	IIIC
oriceT	N3	M0	1	Neg	Poz	Neg	IIIC
oriceT	N3	M0	1	Neg	Neg	Orice	IIIC
oriceT	N3	M0	2	Poz	Poz	Neg	IIIC
oriceT	N3	M0	2	Poz	Neg	Orice	IIIC

oriceT	N3	M0	2	Neg	Poz	Neg	IIC
oriceT	N3	M0	2	Neg	Neg	Orice	IIC
oriceT	N3	M0	3	poz	Poz	Neg	IIC
oriceT	N3	M0	3	Poz	Neg	Orice	IIC
oriceT	N3	M0	3	Neg	Orice	Orice	IIC
oriceT	oriceN	M1	1-3	Orice	Orice	Orice	IV

**NB.** *La baza acestei clasificări stă procesul malign al glandelor mamare supus tratamentului endocrin și/sau chimioterapic.*

**CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ HISTOPATOLOGICĂ A CGM**  
 (World Health Organization Classification of Tumors of the Breast Lyon: IARC 2012);

Carcinom invaziv nonspecific	8500	
Carcinom pleomorf	8022	
Carcinom cu stroma asemanatoare osteoclastelor cu celule gigante	8035	
Carcinom lobular invaziv	8520	
Carcinom tubular	8211	
Carcinom cribriform	8201	
Carcinom medular	8510	
Carcinom mucinos	8480	
Carcinom medular atipic	8513	
Carcinom invaziv fără tip specificat cu component medular	8500	
Carcinom invaziv micropapilar	8507	
Carcinom metaplazic fără tip specificat	8575	
Carcinom adenosevamos cu grad scăzut	8570	
Carcinom metaplazic asemanator cu fibromatoza	8572	
Carcinom cu celule scuamoase	8070	
Carcinom cu celule de fuziforme	8032	
Carcinom cu diferențiere hondroidă	8571	
Carcinom cu diferențiere osoasă	8571	
Alte tipuri de diferențiere mezenhimală	8575	
Carcinom metaplastic mixt	8575	
Carcinom mioepitelial	8982	
Tumor neuroendocrin, bine diferențiat	8246	
Carcinom neuroendocrin, slab difer.	8041	
Carcinom cu difer. neuroendocrină	8574	
Carcinom secretor	8502	
Carcinom invaziv papilar	8503	
Carcinom cu celule acinice	8550	
Carcinoma mucoepidermoid	8430	
Carcinom polimorf	8525	
Carcinom oncocitic	8290	
Carcinom bogat in lipide	8314	
Carcinom cu celule bogate in glicogen	8315	
Carcinom sebaceu	8410	
Carcinom cu adenomioepiteliom	8983	
Carcinom ductal <i>in situ</i>	8500	
Papilom intraductal cu carcinom ductal <i>in situ</i>	8504	
Carcinom intraductal papilar	8503	
Carcinom papilar incapsulat	8504	
Carcinom papilar incapsulat cu invazie	8504	
Carcinom papilar solid	8509	
Maladia Paget a mamelonului	8540	
Carcinom inflamator	8530	

<p><b>GRADUL MORFOPATOLOGIC DE DIFERENȚIERE AL CGM</b></p> <p><b>GX</b> - grad de diferențiere imposibil de stabilit  <b>G1</b> - grad înalt de diferențiere  <b>G2</b> - grad mediu de diferențiere  <b>G3</b> - diferențiere joasă  <b>G4</b> - tumoră nediferențiată /neu - sau EGFR+</p>	<p><b>CLASIFICAȚIA MOLECULARĂ A CGM (St Gallen, 2015)</b></p> <p><b>Cancer luminal A</b> ReEs+ RePg+ HER2/ neu-  <b>Cancer luminal B</b> ReEs +RePg+ HER2/ neu+  HER2/ neu+++  <b>Cancer HER 2neu/pozitiv</b> ReEs- RePg- HER2 /neu+++  <b>Cancer bazocelular</b> ReEs- RePg- HER2</p>
--	--

## C.2.2. FACTORII DE RISC

### *Caseta 2.*

#### **I. Factorii exogeni sunt reprezentați de:**

1. Agenți fizici (radiațiile ionizante, ultraviolete, traumatismele (acute sau cronice) ale GM.
2. Agenți chimici ( fumatul , alcoolul , poluarea aerului, apei, solului, alimentația)
3. Agenți biologici (virusii și retrovirusii )

**Administrarea preparatelor hormonale timp îndelungat fără prescripția medicului.** Înainte de începerea administrării e necesar de efectuat un control medical general, inclusiv cu consultația mamologului, pentru a determina patologiiile care prezintă risc pentru administrarea acestor preparate (procesele hiperplastice ale GM);

#### **II. Factorii endogeni sunt reprezentați de:**

1. Factorul genetic
2. Factorii funcției reproductive
3. Factorii endocrino-metabolici definiți de patologiiile concomitente ale organismului.

##### **I. Factorul genetic**

Este cointerestat în 8-10% cazuri. În genele supresoare **BRCA1- (cromosomul 17 q) și BRCA2 - (cromosomul 13 q)** apar mutații pe parcursul vieții. Este caracteristic:

- ✓ afectarea femeilor tinere - până la 40 de ani;
- ✓ asocierea CM cu cel ovarian, endometrial, de colon, etc.
- ✓ frecvent localizare bilaterală;
- ✓ mărește riscul pentru rude de 5 ori, iar depistat în premenopauză – de 9 ori.

##### **Factorii funcției reproductive**

1. Funcția menstruală:
  - ✓ menarhă precoce (mai devreme de 12 ani );
  - ✓ menopauză tardivă (mai târziu de 55 de ani);
  - ✓ ciclul menstrual neregulat

##### **Funcția de reproducere**

- ✓ Nuliparitatea
- ✓ Vârsta la care femeia naște primul copil;

##### **Funcția de lactație**

CGM mai frecvent la femeile care nu alăptează copiii sau îi alăptează puțin. Se dereglează nivelul prolactinei, progesteronului, estrogenilor, glucocorticoizilor și a hormonului de creștere, care acționează benefic asupra țesutului glandular.

##### **Funcția genitală**

- ✓ Avorturile -deregări hormonale ireversibile, ce influențează asupra GM, ovare, glanda tiroidă, endometriu, etc,

##### **Patologiile organelor sistemului genital**

- ✓ Miomul uterin, endometrioza, polichistoza ovariană, procesele inflamatorii ale ovarelor - cărora le este caracteristică dereglarea statusului hormonal al organismului.

### C.2.3. DEPISTAREA PRECOC ȘI SCREENING-UL CGM

#### **Caseta 3. DEPISTAREA PRECOCE ȘI SCREENING-UL CGM**

**Scopul** principal al depistării precoce constă în depistarea în stadii incipiente a cancerului mamar, formarea grupelor de risc, formarea cadastrului pacientelor din familiile cu predispoziție ereditară.

#### **Obiectivele specifice ale programelor de depistare precoce și screening al cancerului mamar**

- Invitarea femeilor la controalele profilactice;
- Oferirea informației complete despre programul de depistare precoce al cancerului mamar;
- Asigurarea accesului liber și echitabil la toate serviciile acestui program;
- Examinarea clinică a GM la femeile asimptomatice din toate grupurile de vârstă;
- Identificarea timpurie atât a cancerului glandei mamare, cât și a stărilor precanceroase și a tumorilor benigne;
- Definitivarea diagnosticului patologiilor depistate;
- Oferirea accesului liber și echitabil la tratament în cazul tuturor patologiilor identificate;

#### **PROCEDEE PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A CGM**

- Autocontrolul GM - se efectuează lunar la orice vârstă; ( Anexa 3 )
- Examenul clinic al GM- se efectuează obligator 1 dată pe an de către medicul de familie, începând cu vârsta de 18 ani;
- Examenul ecografic al GM- obligator 1 dată pe an, începând cu vârsta de 18 ani;
- Examenul mamografic- după 35 ani, în cazul depistării clinice sau ecografice a formațiunii localizate în GM (Grad de dovadă I).

**N.B. Conform recomandărilor Asociației Americane și a Institutului Național al Cancerului, investigația mamografică se efectuează începând cu vârsta de 35-40 ani.**

**Ținând cont de faptul, că în Republica Moldova rata femeilor depistare cu cancer mamar până la vârsta de 40 de ani este destul de mare - 21,4 % (datele Cancer Registrului pe anul 2018), se recomandă de a efectua mamografia ca metodă de diagnostic al cancerului începând cu vârsta de 35 de ani.**

#### **SCREENING-UL CANCERULUI GLANDEI MAMARE**

La moment, cea mai eficace metodă de depistare atât a cancerului mamar în stadiile incipiente, cât și a stărilor precanceroase rămâne a fi **regimul de screening**, care și-a dovedit eficacitatea prin multiple studii randomizate în multe țări ale lumii, unde a și fost aplicată, micșorând mortalitatea cu până la 30%.

#### **PROCEDURELE ACTUALE ÎN CADRUL SCREENING-ULUI CGM:**

- Autoexaminarea glandelor mamare – o dată pe lună, la orice vârstă;
  - Examinarea clinică a GM de către personalul medical- o dată pe an, de la vârsta de 18 ani.
  - Ultrasonografia glandelor mamare- o dată pe an, de la vârsta de 18 ani.
  - **Mamografia în 2 proiecții – la femeile cu vârsta de 50-70 de ani, se face o dată la 2 ani.**
- Recomandăm efectuarea screening-ului mamografic de la 45 de ani în următoarele cazuri:**
- cu mutații la nivelul genelor BRCA 1 sau/ și BRCA 2;
  - purtătoare a unei mutații a genei TP 53 sau PTEN cu rude de gradul I bolnave de cancer mamar, care impun un risc mai mare cu 20-25% de a dezvolta un astfel de cancer;
  - care au administrat radioterapie în zona toracelui între vârstele de 10-30 ani, cum ar fi boala Hodgkin, care trebuie investigate mai frecvent și mai minuțios decât semenii lor.

#### **Important !!!**

- ✓ **Se consideră că mamografia reduce mortalitatea cu 30%, ceea ce înseamnă că anual ar putea fi evitate circa 1000 de decese (cifre relatate de majoritatea țărilor).**
- ✓ **Depistarea precoce și screening- ul CGM se efectuează conform recomandărilor Programului Național de control al cancerului pentru anii 2016-2025.**

## **Etapizarea procedurilor de depistare precoce a cancerului glandei mamare**

### **Etapa I. Asistență Medicală Primară – Medicul de familie**

La această etapă se efectuează măsurile de depistare precoce a cancerului glandei mamare care includ metodele tradiționale:

1. Examinarea clinică a glandelor mamare – procedură obligatorie începând cu vârsta de 18 ani;
2. Efectuarea ultrasonografiei glandelor mamare – la depistarea patologiei localizate;
3. Efectuarea mamografiei digitale - după vârsta de 35 de ani, la depistarea patologiei localizate (după posibilitate);
4. Efectuarea investigațiilor de laborator necesare, conform actelor normative în vigoare;
5. Îndreptarea pacientei cu biletului de trimitere (formular 027/e) la consultația medicului oncolog mamolog- la depistarea patologiei localizate în GM.

**N.B. În caz că medicul de familie depistează careva patologie localizată în glandele mamare obligator trimite pacienta la oncolog mamolog pentru consultație și investigații.**

### **Important!!! La această etapă se efectuează și screening- ul pentru depistarea precoce a cancerului glandei mamare, procedeele includ:**

- Autoexaminarea glandelor mamare – o dată pe lună, la orice vârstă;
- Examinarea clinică a glandelor mamare de către personalul medical- o dată pe an, de la vârsta de 18 ani;
- Ultrasonografia glandelor mamare- o dată pe an, de la vârsta de 18 ani;
- **Mamografia în 2 proiecții – la femeile cu vârsta de 50-70 de ani, se face o dată la 2 ani.**

### **Etapa II. Centrele Consultative Specializate**

Toate pacientele cu diagnosticul de cancer, suspexie la cancer, cu patologie precanceroasă sau benignă a glandelor mamare vor fi îndreptate la consultația oncologului mamolog.

#### **În Centrele Consultative Specializate se va efectua:**

- Examinarea clinică a GM de către medical oncolog mamolog
- USG GM indiferent de vârstă ( dacă nu s-a efectuat la etapele anterioare)
- Mamografia digitală după vârsta de 35 de ani ( dacă nu s-a efectuat la etapele anterioare)
- Puncția diagnostică cu ac fin a tumorii din GM și/ sau a ganglionilor limfatici regionali ( dacă nu s-a efectuat la etapele anterioare);
- Amprente din secrețiile mamelonare sau de pe suprafața mamelonului în caz de afectare a acestuia ( dacă nu s-a efectuat la etapele anterioare);
- Revizuirea preparatelor citologice trimise de la etapele anterioare ;
- Trepan biopsia formațiunii maligne cu scopul determinării statusului imunohistochimic;

Pacientele se vor discuta la comisia multidisciplinară, care conform Protocolului Clinic National va elabora tactica de tratament individual a pacientelor cu CGM.

## **C.2.4. CONDUITA PACIENTEI CU CGM**

### ***Caseta 4***

#### ***Obiectivele procedurilor de diagnostic în CGM***

- Prezența tumorii maligne
- Determinarea localizării procesului
- Stabilirea răspândirii procesului
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a procesului
- Aprecierea tacticii de tratament
- Aprecierea prognosticului maladiei

#### ***Procedurile de diagnostic în CGM***

- Anamnesic



- Examenul fizic
- USG glandelor mamare ( la orice vârstă)
- Mamografia în două proiecții ( după 35 de ani)
- Investigații paraclinice și de laborator.

#### C.2.4.1 ANAMNEZA

##### **Caseta 5. Recomandări pentru culegerea anamnezelor.**

- Debutul maladiei
- Simptome clinice (tumoră dură, imobilă, indoloreabilă, cu contur neregulat, fixarea pielii, simptome cutanate: simptomul terenului, umbilicatiei, a „coajii de lămâie”, simptomul Krauze, eliminări din mamelon, retractia mamelonului, g/l regionali măritați, etc.
- Evidențierea factorilor de risc (fumatul, expuneri profesionale și de mediu, etc.)
- Evidențierea factorului ereditar
- Tratamentul administrat anterior.

#### C.2.4.2 EXAMENUL FIZIC AL GLANDELOR MAMARE (DATE OBIECTIVE)

##### **Caseta 6.**

##### **Regulile examenului clinic în CGM**

- Examinarea clinică a glandelor mamare (inspecția și palpația în poziție verticală și orizontală)
- Examinarea g/l regionali (bilateral:axilari, subclaviculari, supraclaviculari, cervicali )
- Examinarea mamelonului
- Evidențierea secrețiilor mamelonare

**Examenul fizic al glandelor mamare** cuprinde autoexaminarea și examinarea clinică, efectuată de către un specialist cu experiență (medicul de familie, mamolog, ginecolog, etc.)

**Autoexaminarea** –include inspecția și palparea sânilor.

**Inspectia** - se examinează sânii în vederea posibilelor modificari ale pielii (ingroșarea, hiperemia, unbilicarea, etc.) și a mameloanelor (retractia, edemul, eroziuni, eliminări, etc.).

**Palparea** - în pozitia verticală și orizontală, în direcția „acelor de ceasornic”, inclusiv și zonele axilare. Autoexaminarea sânilor se face lunar, a 5-7 zi dupa menstruație, cand sânii nu mai sunt durerosi si tumefiați, astfel încât sa nu creieze disconfort. Atunci când femeia nu mai are menstruație (în menopauză), este preferabil de ales o zi din lună (ex: ziua de naștere), care sa fie usor de ținut minte. Modalitatea de efectuare a autoexaminării este bine sa fie demonstrată și explicată de medicul de familie sau de un medic ginecolog cu ocazia primului consult. Mai multe studii sugerează că femeile care își autoexaminează atent și regulat sânii pot depista tumori de dimensiuni chiar până la 1 cm. Problema majoră este, că autoexaminarea este practică corect foarte rar, numai 2-3% din femei practică o examinare ideală după un instructaj corect. Se vor identifica reperele anatomice (marginile coastelor, aria glandulară, plica submamară și vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii corecte și a timpului suficient alocat.

**Examinarea clinică a glandelor mamare** (de către personalul medical) are un rol esențial în depistarea precoce a cancerului mamar, datorită eficacității și simplității sale. Examinarea clinică a sânilor se va practica după studierea detaliată a anamnezei și va consta din inspecția și palparea sânilor și a regiunilor ganglionare regionale. Examinarea clinică poate depista între 20 – 30% din cancerul mamar. Datele actuale pledează pentru faptul, că o examinare corectă și la timp a sânilor determină un impact pozitiv asupra diminuării mortalității prin cancer mamar. Se recomandă începerea examinării clinice a glandelor mamare la persoanele de sex feminin de la vârsta de 18 ani. Dacă medicul de familie, ginecologul sau alt specialist identifică o modificare mamară se va recomanda USG sau/și mamografia, conform vârstei pacientei.

### C. 2.4.3. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE CGM

#### **Caseta 7. Manifestările clinice ale CGM**

În funcție de manifestările clinice cancerul mamar se împarte în următoarele forme:

**Forma nodulară (nodoză) se întâlnește în 90 - 95%**, are 2 etape de dezvoltare:

**1. Etapa preclinică** - tumori nonpalpabile, care se depistează ocazional la USG și la mamografie.

**II. Etapa clinică**- prezența unei tumori dure, imobile, indolore, cu un contur neregulat, deseori fixează pielea, formând simptome cutanate: simptomul terenului, umblicației și a „coajii de lămâie”, simptomul Krauze - indurația mamelonul și a areolei.

**Formele difuze** - 3- 5%. Se manifestă prin absența tumorii în GM și mărirea în volum a acesteia. Prezența simptomului „coajii de lămâie”, a edemului, hiperemiei, ulcerației pielii. Mamelonul poate fi plat, retractat sau deplasat.

**Forma difuză unește 3 feluri de cancere:**

**1. Cancerul edemo-inflamator sau mastitofor** – GM e mărită în volum, edemațiată și infiltrată. Pielea poate fi hiperemiată, cu hipertermie locală, simptomul „cojii de lămâie” poate fi pozitiv, mamelonul poate fi plat, edemațiat. Deseori această formă a cancerului este confundată cu mastita acută.

**2. Forma de erizipel** - se caracterizează prin hiperemia pielii fără hotare clare, sub formă de limbi de foc, care uneori trec pe cutia toracică.

**3. Forma de cuirasă** - micșorarea GM în volum, formarea cutelor, rețracția mamelonului. GM reprezintă un infiltrat tumoral de consistență dură, care capătă aspectul unui plast în formă de cuirace, care este fixat de cutia toracică, mușchii pectoral și intercostali.

**III. Forma intrachistică** - 0,5%, apare pe peretele unui chist. Prezența unei formațiuni elastice, moi. La puncția chistului putem căpăta un conținut sangvinolent. USG, mamografia și investigația citologică a conținutului acestui chist pot confirma diagnosticul.

**Maladia Paget** - 0,7-1%, apariția pe mamelon, uneori și pe areolă, a crustelor, fisurilor cu eliminări de limfă, iar uneori chiar sânge. Dacă este afectat numai epiteliul mamelonului - cancer „*in situ*”. În caz contrar, tumora afectează derma și se dezvoltă cancerul infiltrativ, cu afectarea țesutului glandular. In acest caz cancerul se clasifică conform dimensiunilor tumorii palpabile.

### C. 2.4.4. INVESTIGAȚII PARACLINICE ÎN DIAGNOSTICUL CGM

#### **Caseta 8.**

**Teste de imagistică: ultrasonografia glandelor mamare și mamografia**

**Ultrasonogra glandelor mamare se poate efectua la orice vârstă, inclusiv și femeilor însărcinate. Se efectuează la depistarea oricărei patologii localizate în glandele mamare sau o data în an cu scop profilactic.** Se examinează toată suprafața mamară, inclusiv regiunile ganglionare regionale. Are o serie de avantaje incontestabile comparativ cu mamografia, și este utilă indiferent de vârsta pacientei. Rezultatul ecografiei nu este influențat de structura sânilor, nu posedă radiații ionizante, nu este dureroasă și poate fi repetată de câte ori este necesar.

**Examenul mamografic se efectuează strict după vârsta de 35 de ani, se indică de medicul de familie/ oncolog la depistarea patologiei localizate în glandele mamare.** Prezintă o sensibilitate de 85%-90%, depistând patologia mamară cu circa 2 ani înaintea percepției oricărui semn clinic. Se utilizează diferite tehnici de mamografie, incluzând metoda clasică și cea digitală, utilizată cel mai frecvent.

**Mamografia digitală** este o metodă ce devine tot mai importantă și indispensabilă în imagistica sânilor. Diferența față de mamografia clasică este aceea, că imaginea este obținută în mediul digital de un detector (Grad de dovadă II), [3, 10].

### C.2.4.5. DIAGNOSTICUL DIFENȚIAT AL CANCERULUI MAMAR

Tabelul 1. Diagnosticul difențiat al cancerului glandelor mamare cu tumorile benigne și stările precanceroase

Denumirea patologiei	Dureri	SIMPTOMELE CLINICE						
		Eliminări din mamelon	Prezența formațiunii	Caracteristica formațiunii				
				Consistența	Hotarele	Suprafața	Mobilitatea	G/l axilari
<b>Cancerul mamar</b>	În stadiile avansate	Pot fi	Da	Dură	Neclare	Zâmțată	imobilă	Măriți
<b>Papilomul intraductal</b>	Pot fi	Sunt totdeauna (străvezii, sanguine, cafenii)	În 50%	Elastică	Certe	Netedă	Împreună cu țesutul adiacent	Nu-s măriți
<b>Cistadenopapilom</b>	Pot fi	Pot fi	+	Elastică	Certe	Netedă	Împreună cu țesutul adiacent	Nu-s măriți
<b>Fibroadenomul</b>	Nu sunt	Nu sunt	+	Dură-elastică	Certe	Macronodoză sau netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți
<b>Tumor filoid</b>	Pot fi	Nu sunt	+	Dură-elastică	Certe	Macronodoză sau netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți
<b>Maladia fibrochistică:</b>								
• <b>Forma difuză</b>	Pot fi	Pot fi (verzui, tulburi)		Elastică	-	-	-	Nu-s măriți
• <b>Forma nodoză</b>	Pot fi	Pot fi (verzui, tulburi)	+	Dură-elastică	Certe	Netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți

#### C.2.4.6. CRITERII DE SPITALIZARE

##### **Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacientelor cu CGM**

- Pacientele cu diagnosticul de suspexie de cancer sau cancer stabilit clinic, paraclinic, verificat citologic sau morfologic în stadii operabile;
- Pacientele cu CGM cu orice stadiu al maladiei, care prezintă urgențe medico-chirurgicale (tumoră cu descompunere și hemoragie activă);
- Efectuarea trepan-biopsiei grupelor speciale de paciente (sarcină, patologie concomitentă subcompensată/decompensată);
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.

#### C.2.4.7. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

##### **Caseta 10. Principiile generale de tratament.**

Conform recomandărilor internaționale, tratamentul cancerului mamar trebuie efectuat în unități specializate, definite ca instituții care oferă asistență unui volum mare de paciente cu cancer mamar prin intermediul unor echipe multidisciplinare, care vor include cel puțin un oncolog mamolog, radioterapeut, oncolog medical și un anatomopatolog - specialiști în domeniul cancerului mamar.

Strategia terapeutică este influențată de: vârstă, statusul menstrual al pacientei, stadiul procesului tumoral, gradul de expresie al receptorilor de estrogeni și progesteron, hiperexpresia HER2/neu, ki - 67, gradul de diferențiere al tumorii, patologiile concomitente (a sistemului cardiovascular, hepatic, renal, pulmonar, diabet zaharat, etc.), a criteriilor stabilite în vederea riscului de progresare al procesului tumoral.

##### **Repere pentru elaborarea tacticii de tratament**

Aprecierea tacticii de tratament depinde de localizarea și răspândirea procesului, starea generală a pacientei și acordul acesteia la metoda propusă.

Tratamentul CGM la etapa contemporană e combinat sau complex în funcție de extinderea procesului tumoral, a riscului de progresare a maladiei (gradul de diferențiere, invazia tumorală a vaselor, gradul de expresie al markerilor tumorali (ReEs, RePg, HER2/neu, ki- 67), numărul g/l regionali afectați de metastaze) și în funcție de patologiile concomitente.

În baza indicilor sus-numiți a fost stabilit riscul de progresare a maladiei. În cadrul aceluiași stadiu al maladiei pacientele pot avea risc de progresare minimal, intermediar și maximal (tabelul 2), (Grad de dovadă III), [12, 13,14 ].

**Tabelul 2. Categoriile riscului de progresare a formelor operabile ale CGM (Criteriile San-Gallen, 2015)**

<b>Categoriile de risc</b>	<b>Factorii ce determină riscul</b>	
Risc minimal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vârsta &gt; 35 ani.</li><li>• Lipsa Mt în g/l (pN0);</li><li>• Tumora d&lt; 2 cm;</li><li>• Grad de malignizare G1,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lipsa invaziei tumorale a vaselor;</li><li>• Expresia Her 2 / neu negativă;</li><li>• Ki 67 &lt;15%</li></ul> Expresia ReEs și RePg pozitivă
Risc intermediar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vârsta &lt;35 ani.</li><li>• Lipsa Mt în g/l (pN0);</li><li>• Tumoră pT&gt;2 cm;</li><li>• Prezența Mt separate (1-3) în g/l regionali externi;</li><li>• Grad de malignizare G2-3</li></ul>	Concordanța cu 1 din factorii: <ul style="list-style-type: none"><li>• ReEs +, RePg +; Her 2/neu-negativ;</li><li>• Ki 67 &lt; 15- 30%</li><li>• ReEs - și RePg –negativi;</li><li>• Invazia peritumorală a vaselor;</li></ul>
Risc maximal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prezența Mt separate în g/l regionali (1-3 ș. m.m.);</li><li>• Grad de malignizare G3,</li></ul>	Concordanța cu unii din factorii: <ul style="list-style-type: none"><li>• ReEs - și RePg negativi;</li><li>• Her2/neu – pozitiv;</li><li>• Ki 67 &gt; 30%.</li></ul>

**Tabelul 3. Metodele de tratament ale formelor operabile ale CGM în funcție de extinderea procesului și a riscului de progresare**

<i>Stadiul procesului</i>	<i>I etapă</i>	<i>II etapă</i>	<i>Volumul tratamentului chirurgical</i>	<i>Tratament adjuvant</i>		
				<i>RT</i>	<i>PCT</i>	<i>HT</i>
<b>Stadiul 0</b> (TisNOM0) <b>Unicentric</b>	Chirurgical		Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	-	-
<b>Multicentric</b>	Chirurgical		Mastectomie radicală	+	-	-
<b>Maladia Paget</b>	Chirurgical		Mastectomie radicală	+	-	-
<b>Stadiul I</b> <i>Risc minim, intermediar</i>	Chirurgical		Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	-	-
<i>Risc Maxim</i>	PCT	Chirurgical	Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	+	+
<b>Stadiul IIA</b> <i>Risc minim, intermediar</i>		Chirurgical	Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	-	-
<i>Risc Maxim</i>	PCT	Chirurgical	Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	+	+
<b>Stadiul IIB</b> <i>Risc minim, intermediar</i>	Chirurgical		Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	+	+
<i>Risc Maxim</i>	PCT	Chirurgical	Operație organomenajantă Mastectomie radicală	+	+	+
<b>Stadiul IIIA</b> <i>Risc minim, intermediar</i>	PCT	Chirurgical	Mastectomie radicală	+	+	+
<i>Risc Maxim</i>	PCT	Chirurgical	Mastectomie radicală	+	+	+
<b>Stadiul IIIB, IIIC</b> <i>Risc minim, intermediar</i>	PCT	Chirurgical	Mastectomie radicală	+	+	+
<i>Risc Maxim</i>	PCT	Chirurgical	Mastectomie radicală	+	+	+

#### **C.2.4.8. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN FUNCȚIE DE STADIUL MALADIEI ÎN CGM**

##### **Caseta 11.**

<p><b>Stadiul 0 - (TisNOMO):</b> Carcinomul ductal „in situ” (CDIS) Cancerul Paget <b>Forma unicentrică</b> •Tratament chirurgical ( operație organomenajantă, mastectomie ) •Radioterapie <b>Forma multicentrică</b> •Tratament chirurgical ( mastectomie ) •Radioterapie</p>	<p><b>Stadiul I</b> <b>Risc minim, intermediar</b> • Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) • Radioterapie <b>Risc maxim</b> • Polichimioterapie neadjuvantă • Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie) • Radioterapie</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapie</li> </ul>
<b>Stadiul IIA</b> <b>Risc minim, intermediar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)</li> <li>•Radioterapie după operațiile organomenajante</li> </ul> <b>Risc maxim</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>•Tratament chirurgical (recomandabil mastectomie, în caz de refuz- operație organomenajantă)</li> <li>•Radioterapie</li> <li>•Hormonoterapie</li> </ul>	<b>Stadiul II B</b> <b>Risc minim, intermediar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)</li> <li>•Radioterapie</li> <li>•Hormonoterapie</li> </ul> <b>Risc maxim</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)</li> <li>•Radioterapie</li> <li>•Hormonoterapie</li> </ul>
<b>Stadiul III A</b> <b>Risc minim, intermediar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>• Tratament chirurgical (mastectomie)</li> <li>• Radioterapie</li> <li>• Hormonoterapie</li> </ul> <b>Risc maxim</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>•Tratament chirurgical (mastectomie)</li> <li>•Radioterapie</li> <li>•Hormonoterapie</li> </ul>	<b>Stadiul III B, III C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risc minim, intermediar</b></li> <li>• Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>• Tratament chirurgical (mastectomie)</li> <li>• Radioterapie</li> <li>• Hormonoterapie</li> </ul> <b>Risc maxim</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polichimioterapie neadjuvantă</li> <li>• Tratament chirurgical ( mastectomie)</li> <li>• Radioterapie</li> <li>• Hormonoterapie</li> </ul>

#### C.2.4.9. PRINCIPIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL CGM

##### *Caseta 12. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu CGM*

Pregătirea preoperatorie pentru tratamentul chirurgical presupune efectuarea unei serii de teste uzuale, de evaluare a funcției hepatice (transaminaze, bilirubina, coagulograma), renale (ureia, creatinina), și bineînțeles hemograma, electrocardiograma și radiografia pulmonară. Scopul acestor investigații este de a evalua statusul general al pacientei și de a depista, eventual, alte afecțiuni infraclinice a diferitelor organe. Obligatorie este evaluarea imagistică pentru a depista eventuale diseminări ale neoplasmului mamar sau neoplaziei viscerale cu alte localizări. Investigațiile necesare vor fi efectuate de către medicul de familie, iar pacientele se vor spitaliza cu rezultatele normale ale investigațiilor de laborator și a celor instrumentale. Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă, de dereglările metabolice, determinate de ea. În caz de pregătire de lungă durată, se va efectua în condițiile secțiilor specializate ale spitalelor raionale sau în caz de patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil [24, 40].

#### C.2.4.10. INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ ÎN CGM

##### *Caseta 13. Principiile tratamentului chirurgical al CGM*

Atât în oncologia generală, cât și în cea a glandei mamare se utilizează următoarele tipuri de intervenții chirurgicale:

- I. **Radicală** - atunci când intervenția chirurgicală se efectuează în procesele neoplazice operabile (lipsa Mt la distanță și a recidivelor locale);
- II. **Paliativă** – când se efectuează cu scopul îmbunătățirii calității vieții pacienților, a stării generale și a funcțiilor organelor ( în procesele avansate local sau/ și general);
- III. **Chirurgia metastazelor, a recidivelor locale** – posibilitatea rezecției complete a metastazelor sau /și a recidivelor locale;
- IV. **Reconstructivă** - cu scopul corectării deficitelor funcționale sau estetice determinate de chirurgia excizională a leziunii maligne.

Chirurgia cancerului glandei mamare vizează îndepărtarea totală sau parțială a organului, în care este localizată tumora.

Intervenția chirurgicală este principala etapă de tratament în CGM, în cadrul căreia se înlătură tumora și ganglionii limfatici regionali (axilari, nivelele I - III).

Intervențiile chirurgicale efectuate în cadrul tratamentului CGM pot fi în volum de mastectomie, operație organomenajantă sau rezecție sectorală simplă.

Alegerea tipului de intervenție chirurgicală se bazează atât pe extinderea și localizarea tumorii (dimensiunea, numărul de leziuni, numărul și amploarea interesării ganglionare), cât și pe caracteristicile biologice ale acesteia. Vârsta pacientei trebuie corelată cu alți factori și nu trebuie să reprezinte factorul decisiv pentru refuzul sau limitarea volumului intervenției chirurgicale.

**Cel mai utilizat tip de intervenție chirurgicală este în prezent mastectomia radicală modificată Madden.** Intervenția chirurgicală poate fi efectuată cu scop paliativ sau curativ.

Operația paliativă prevede intervenția chirurgicală îndreptată spre micșorarea suferințelor pacientei. Aceasta poate avea și caracter sanitar. Aceste intervenții se folosesc în procesele maligne cu descompunere și/sau hemoragie, din cauza răspândirii procesului tumoral, sau stării generale a pacientei.

#### **Caseta 14. Tipuri de mastectomii folosite în tratamentul cancerului mamar**

**Mastectomia** (gr. mastos – mamela, ektome – excizie) se refera la îndepartarea chirurgicala a sânului, operație indicată în cazul diagnosticului de cancer mamar. Aceasta poate fi unilaterală (îndepartarea unui singur sân) sau bilaterală (îndepartarea ambilor sâni).

**Obiectivul** principal al intervențiilor radicale este cel oncologic, care vizează extirparea GM concomitent cu g/l limfatici regionali, inclusiv cei interpectorali Rotter, aponevroza clavi-coracopectoro-axilară și țesutul celulo-limfoganglionar în totalitate.

**1. Mastectomia radicală (Halsted)** – constă în înlăturarea GM a mușchilor mic și mare pectorali și aria principală a drenajului limfatic. Tehnic, mastectomia Halsted oferă avantaje de evidare ganglionară largă și efectuată comod, dar în același timp are dezavantaje din punct de vedere a pacientei: prezența sechelelor grave (limfedemul membrului superior, plexalgiiile, aspectul inestetic al părții anterioare al toracelui, etc.) Este o tehnică chirurgicală istorică, actualmente este utilizată doar în cazurile, când tumora concrește în mușchii pectoral mare și/sau mic.

**2. Mastectomia radicală modificată-** implică îndepărtarea glandei mamare, adică țesutul cutanat și subcutan, țesutul glandular mamar, complexul mamelono-areolar. Această procedură este, de obicei, recomandată în tumorile mari sau în cazurile implicării ganglionilor limfatici în proces.

**a. Mastectomia radicală modificată (Patey)** – se păstrează mușchiul pectoral mare, cu efecte estetice și funcționale satisfăcătoare. Constă în ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, iar evidarea ganglionară (nivelul I-III și interpectorală) se efectuează după secționarea mușchiului mic pectoral. Prin păstrarea mușchiului mare pectoral funcționalitatea membrului superior este mai bună, decât după mastectomia tip Halsted, însă acest procedeu nu poate oferi un spațiu suficient pentru diseția corectă a zonei inter- și subpectorale.

**b. Mastectomia radicală modificată (Madden)** - este o tehnică chirurgicală practică actualmente mai frecvent, în care se efectuează ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, cu evidarea largă axilară ( nivelul I-III) și interpectorală, dar cu păstrarea ambilor mușchi pectorali: mare și cel mic. Metoda are avantaje incontestabile, fiind estetică și funcțională, mai puțin frecventă complicația prin limfostază a membrului superior homolateral.

**3. Mastectomia Pirogov**– este o tehnică chirurgicală, ce se utilizează rar, doar în cazurile prezenței patologiei concomitente decompensate (afecțiuni cardio-vasculare severe, hepatorenale, diabet zaharat decompensat, etc.), care limitează posibilitatea intervenției chirurgicale mai radicale. Mastectomia Pirogov constă în înlăturarea GM cu evidarea ganglionilor limfatici axilari doar nivelul I.

**4. Mastectomia subcutanată** – implică doar îndepartarea țesutului glandular, cu păstrarea tegumentelor, mamelonului și areolei. Intraoperator se efectuează analiza morfofopatologică extemporanee a zonei retromamelonare. În cazurile prezenței celulelor canceroase se păstrează doar tegumentele GM, cu înlăturarea complexului mamelono-areolar. Se poate face și reconstrucția imediată a GM.

**5. Mastectomia simplă** – constă în îndepartarea glandei mamare fără ganglioni limfatici

regionali. Este efectuată în cazurile patologiei somatice severe asociate și imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical radical.

**6. Mastectomia sanitară** – se efectuează în cazul tumorilor cu distrucție și descompunere și/sau hemoragie. Scopul principal al intervenției rămâne înlăturarea masei tumorale, stoparea hemoragiei și, de regulă, poartă un caracter paliativ și nu unul curativ. În cazul hemoragiilor, intervențiile chirurgicale se efectuează în mod urgent.

**Operațiile organomenajante** – rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională. Se va efectua verificarea histologică extemporanee a mărginilor de securitate și a zonei subareolare. În cazul rezultatului pozitiv se efectuează rerezecția sau mastectomia radicală. *Loja tumorală se marchează cu cleme (clipsuri) metalice din titan, pentru facilitatea câmpului de administrare a radioterapiei.*

**Rezecție sectorală simplă** – extirparea în bloc a tumorii cu marja de rezecție nu mai puțin de 3 cm, fără limfadenectomie. Se efectuează în cazul patologiei concomitente severe sau la refuzul categoric al pacientei la alt tip de tratament chirurgical.

**Reconstrucția glandei mamare** - pentru pacientele care suportă mastectomie. Un pas revoluționar în evoluarea chirurgiei plastic în reconstrucția mamară a constituit utilizarea endoprotezelor din silicon și expanderelor pentru înlăturarea deficitului de țesut. S-a stabilit, că implantele cu gel de silicon nu au efecte nocive asupra țesuturilor adiacente, nu-și schimbă proprietățile fizico-chimice și nu sunt cancerogene. În același timp protezele mamare nu pot soluționa toate cazurile de reconstrucție a GM. Se va discuta cu pacienta individual tehnica optimă și se va ține cont de factorii anatomici, terapeutici și corelați cu preferința acesteia.

**Contraindicații oncologice** pentru reconstrucția mamară sunt tumorile de dimensiuni mari, cu concreștere în cutia toracică, forma infiltrativ-edematoasă a cancerului, prezența recidivelor și a metastazelor îndepărtate. Comorbiditățile sistemelor cardio-vascular și respirator, diabetul zaharat, la fel, constituie contraindicații absolute. Obezitatea se consideră o contraindicație relativă. Nu se recomandă reconstrucția imediată pacientelor care necesită radioterapie postoperatorie, deoarece poate duce la imposibilitatea efectuării tratamentului radioterapic adjuvant și/sau rezultate estetice nefavorabile.

#### **Caseta 15. Conduita postoperatorie.**

- În caz de prezența durerilor - administrarea preparatelor analgezice (Metamizoli natrium, Ketorolac, etc.) în decurs de 3-5 zile după operație.
- Prolungirea tratamentului analgezic mai mult de 72 ore se hotărăște individual, conform intensității manifestării sindromului algic.
- Se va efectua profilaxia intraoperatorie cu antibiotice (Cefazolinum, Ceftriaxonum, etc., ) (administrarea dozei duble de antibiotic, unimomentan).
- Se indică tratament antibacterian în cazurile tumorilor cu descompunere și/sau patologiei concomitente: obezitate gr. III-IV, diabet zaharat etc.
- Drenajul activ se înlătură peste 7-10 zile postoperator. Pacientelor obeze, cu diabet zaharat (care por avea limforee abundentă și prolongată) necesitatea înlăturării drenajului activ se va decide individual.

Peste 14-21 zile se înlătură firele de sutură. Pacientelor obeze, cu diabet zaharat necesitatea înlăturării firelor se decide individual. Pacientele se externează pentru continuarea tratamentului specific sub supravegherea medicului de familie sau/și a oncologului raional cu controale respective la instituția specializată.

#### **Caseta 16. Complicațiile postoperatorii**

Infecțiile postoperatorii se numără printre cele mai frecvente complicații posibile ale unei intervenții chirurgicale, provocând durere, vindecare dificilă a plăgii, necesitatea administrării antibioticelor (Cefazolinum, Ceftriaxonum, etc.), spitalizare prelungită și cheltueli suplimentare. Totodată, infecțiile postoperatorii pot cauza probleme severe precum eșecul operației, septicemie, insuficiență organică și chiar decesul pacientei.

Pericolul infecțiilor instalate după o intervenție chirurgicală este influențat de factorii de risc la



care este supusă pacienta:

- diabetul zaharat;
- supraponderalitatea si obezitatea;
- vârsta înaintată;
- operațiile de urgență;
- contaminarea evidentă a plagii operatorii;
- intervențiile chirurgicale care durează mai mult de doua ore;
- sistemul imunitar slăbit.

**Complicațiile care pot surveni în perioada cicatrizării plagilor sunt:**

- **Infectarea plăgii.** Inflamația consecutivă infecției parcurge o fază presupurativă și o fază supurativă. Infecția este favorizată de prezența corpurilor străini. Plăgile profunde creează condiții de dezvoltare locală a unor germeni anaerobi.
- **Hematomul sau seromul** plagii se formează prin acumularea sangvină sau sero-limfatică. Prezența acestora predispune la apariția infecției și întârzie vindecarea.
- **Dehiscenta** plagii postoperatorii se produce în urma infecției sau datorită stării biologice precare a pacientei (deseori anemie).

Tratamentul infecțiilor postoperatorii implică administrarea antibioticelor cu spectrul larg de acțiune (Ampicilinum, Carbenicilinum, etc.). În unele situații, pot fi necesare intervenții chirurgicale repetate. Antibioticele pot fi administrate oral, intramuscular sau intravenos - în cazul infecțiilor severe. Este necesară prelevarea culturii din regiunea plăgii, pentru a verifica sensibilitatea la antibiotice. Antipireticele, substituenții de volum plasmatic și analgeticele sunt deseori o parte importantă a tratamentului. S-a demonstrat, că profilaxia cu antibiotice preoperator sau intraoperator contribuie semnificativ la scăderea frecvenței infectării plăgilor postoperatorii. Deseori, explorarea unei incizii chirurgicale poate fi necesară pentru drenarea cavității purulente, a abcesului sau a hematomului.

#### **C.2.4.11. RADIOTERAPIA CANCERULUI GLANDEI MAMARE**

##### **Caseta 17. Particularitățile radioterapiei CGM.**

Radioterapia în CGM urmărește scopul obținerii unui control local fără recidive și metastaze și, prin aceasta, a creșterii duratei supraviețuirii și a calității vieții. Tratamentul radioterapeutic a glandei mamare se aplică în funcție de stadiul maladiei, volumului intervenției chirurgicale, datele morfopatologice, a factorilor de risc și a vârstei pacientei.

Radioterapia CGM se efectuează la acceleratorul liniar sau la aparatele de cobaltoterapie, iar la ganglionii limfatici mamari interni - prin alternanță de fotoni și fascicule de electroni, sau numai cu electroni, în dependență de adâncimea lanțului g/l parasternali. Iradierea zonei parasternale cu sursă  $^{60}\text{Co}$  la aparatele gamaterapeutice sau numai cu fascicul de fotoni la acceleratorul linear, poate duce la dezvoltarea pulmonitei, mediastinitei și pericarditei postradiante.

##### **Iradierea glandei mamare:**

Volumul-țintă de iradiere include țesutului mamar cu o distribuție minimă a dozei pe țesuturile adiacente, ce poate fi realizat utilizând așa metode compensatoare cum ar fi: filtre-wedge, poziționarea pacientei pe abdomen, etc. Glanda mamară trebuie să primească o doză de 44-50 Gy, cu 2 Gy pe ședință. Iradierea suplimentară a patului tumoral (boost) este recomandată la pacientele cu risc înalt de recidivă locală. Acest lucru poate fi realizat cu fascicul de electroni sau de fotoni. Condiția necesară pentru realizarea iradierii patului tumoral – marcarea intraoperatorie a patului tumoral cu clipse chirurgicale. Doze tipice recomandate sunt 10-16 Gy cu 2 Gy pe ședință sau 10 Gy - cu 2,5 Gy. Ritmul de iradiere – 5 ori pe săptămână.

##### **Iradierea peretelui toracic :**

Iradierea peretelui toracic și a regiunilor ganglionare: tumor primar >3cm, boala multicentrică, invazia microscopică limfovaculară și perineurală, gradul de diferențiere G3, margini rezectate pozitive, la orice pN+ după mastectomia radicală - se indică radioterapie.

Volumul-țintă de iradiere include peretele toracic ipsilateral, cicatricea postmastectomie și orificiul de drenare. Există multe tehnici de iradiere prin utilizarea razelor X și / sau a electronilor. Cea mai frecventă utilizată la peretele toracic este de 44-50 Gy cu 2 Gy pe ședință. Se recomandă planificarea tratamentului radiant cu ajutorul TC cu scopul de a identifica

volumul pulmonar și cardiac cu scopul de a minimiza expunerea acestor organe la iradiere. O atenție specială trebuie să fie acordată utilizării materialului- bolus atunci când sunt folosite fotoni (razele X), pentru asigurarea dozei adecvate la piele.

### **Iradierea ganglionilor limfatici regionali:**

Iradierea regiunilor ganglionare în totalitate (ggl axilari, supraclaviculari) se efectuează în următoarele cazuri: când sunt afectați peste 3 ggl axilari, depășirea microscopică a capsulei ganglionare, dubii asupra calității evidării axilare. Aprecierea volumului-țintă de iradiere se realizează utilizând planificarea tratamentului radiant în baza TC. Pentru g/l axilari și subclaviculari, adâncimea iradierii variază în dependență de greutatea pacientei. Luând în considerație că g/l mamari interni, de obicei, nu sunt vizibili pe imaginile TC, aprecierea localizării arterei și venei mamare interne poate ajuta în identificarea lor. Dosele tipice recomandate sunt de 44-50 Gy cu 2 Gy pe ședință (+ iradierea suplimentară (boost. Ritmul de iradiere – 5 ori pe săptămână.

G/l mamari interni ipsilaterali se iradiază în cazurile când sunt afectați, în caz contrar, radioterapia la ganglioni limfatici mamari interni rămâne la discreția medicului radioterapeut. Planificarea tratamentului radiant bazat pe TC se utilizează în toate cazurile în care este efectuată radioterapia la g/l mamari interni.

**Radioterapie preoperatorie** se aplică în caz de procese locale de T4, în caz de neeficacitatea tratamentului chimioterapic neoadjuvant, la contraindicații medicale către operație.

### ***Radioterapia cancerului glandei mamare metastatic.***

#### **1. Metastaze în creier.**

În caz de metastaze solitare în creier tactica de tratament se stabilește prin consiliu medical consultativ în componența: chirurg-mamolog, chimioterapeut, neurochirurg și radioterapeut, pentru a justifica refuzul la tratament chirurgical sau chimioterapic. Se iradiază creierul cu o doză de 30 Gy cu 3 Gy pe ședință. După iradiere este obligatorie consultația chimioterapeutului.

#### **2. Boala metastatică osoasă.**

Cel mai frecvent regim folosit este de 3 Gy pe ședință până la doza sumară de 30 Gy. În cazul afectării metastatice a coloanei vertebrale, în volumul de iradiere se include vertebra afectată și câte o vertebră mai sus și mai jos.

Alte regimuri de radioterapie paliativă posibilă:

-doza sumară 20-28 Gy cu 4 Gy pe ședință

-doza sumară 20 Gy cu 5 Gy pe ședință

-1 ședință unică cu 8 Gy în caz de sindromul algic violent și lipsei comprimării măduvei spinale.

**Tratamentul recidivelor locale** este individual și depinde de tratamentul efectuat anterior.

### ***Contraindicațiile la radioterapie:***

1. Lipsa verificării morfologice a maladiei.
2. Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific.
3. Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate).
4. Indicii de laborator - în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

### ***Conduita în cadrul tratamentului:***

- a. Analiza generală a sângelui - 1 dată în 10 zile.
- b. Profilaxia dermatitei postradiante (aplicarea pe câmpurile iradiante a unguentelor de Metiluracil, Pantenol, Solcoseril, la necesitate - cu antibiotici și corticosteroizi).
- c. Monitorizarea apariției complicațiilor postradiante precoce.

Evaluarea eficacității: investigațiile clinice, USG, mamografie, la necesitate TC cu sau fără contrast (în dependență de organul afectat), RMN, scintigrafia sistemului osos, etc.

### ***Conduita după tratament:***

- a. Analiza generală a sângelui (1 dată în 14 zile - 1 lună după tratament)
- b. Tratamentul radiodermatitei (în caz de necesitate) [22, 27].

#### C. 2.4.12. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS: CHIMIOTERAPIC ȘI HORMONAL

##### **Caseta 18. Principiile efectuării PCT în CGM.**

**Strategia terapeutică este influențată de:** stadiul TNM al bolii, nivelul receptorilor de estrogen și progesteron, hiperexpresia HER2/neu, gradul de diferențiere (G) și indicele de proliferare a tumorii (Ki67), invazia vasculară, vârstă, statusul menstrual, etc., (Grad de dovadă I), [29, 30, 31].

##### **Indicații pentru chimioterapie:**

- În calitate de tratament adjuvant în stadiile I, II, III (4-6 cicluri)
- În tratamentul cancerelor mamare metastatice
- În calitate de tratament neoadjuvant în stadiile II, III (3-6 cicluri)
- În tratamentul cancerului mamar recidivat
- În calitate de tratament topic (Miltefosin)
- În pleureziile maligne pe cale de administrare intrapleurală (5- Fluorouracilum, Doxorubicinum, Bleomicinum, Cisplatinum)

##### **Contraindicații posibile pentru tratamentul specific:**

- Lipsa verificării morfologice a maladiei
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Lipsa acordului pacientei pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral

##### **Caseta 19. Criteriile de spitalizare în secțiile de chimioterapie:**

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratamentul specific (chimioterapie, tratament hormonal, tratament de suport (bifosfonați)
- Starea generală ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator - în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

##### **Caseta 20. SELECTAREA CHIMIOTERAPIEI**

###### **Chimioterapie combinată:**

###### **Protocoale de chimioterapie pentru boala recidivată și metastatică**

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AC:</b> Doxorubicinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>EC:</b> Epirubicinum 5-90 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>FAC:</b> 5- Fluorouracilum 500-600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50-60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500-600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>FEC:</b> 5- Fluorouracilum 500-600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Epirubicinum 50-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500-600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>CAF:</b> Cyclophosphamidum 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-14 zi; Doxorubicinum 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 4 săptămâni.</li> <li>• <b>CAF<sub>2</sub>:</b> Cyclophosphamidum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Doxorubicinum 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>CEF:</b> Cyclophosphamidum 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-14 zi; Epirubicinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 4 săptămâni.</li> <li>• <b>AD:</b> Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Docetaxelum 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>AT:</b> Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Paclitaxelum 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>TC:</b> Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>DC:</b> Docetaxelum 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>DAC:</b> Docetaxelum 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AN:</b> Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>TN:</b> Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>TX:</b> Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Capecitabinum 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>XN:</b> Capecitabinum 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi; Vinorelbinum 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>XD:</b> Capecitabinum 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi; Docetaxelum 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>GT:</b> Gemcitabinum 1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>GP(C):</b> Gemcitabinum 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 75-80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi sau Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>XP(C):</b> Capecitabinum 2500 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi; Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi sau Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>CAP:</b> Cyclophosphamidum 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>EP:</b> Etoposidum 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 3, 5 zi; Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>VP:</b> Vinblastinum 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> <li>• <b>CMF:</b> Cyclophosphamidum 100 mg/m<sup>2</sup> per os 1-14 zi; Methotrexatum 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Fluorouracilum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 4 săptămâni.</li> <li>• <b>CMF<sub>2</sub>:</b> Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Methotrexatum 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Fluorouracilum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; ficcare 3 săptămâni.</li> </ul> |
|--|---|

#### Monochimioterapie

- **Doxorubicinum** 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.
- **Epirubicinum** 60-90 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.
- **Doxorubicin liposome** 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 4 săptămâni.
- **Docetaxelum** 75-80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni.
- **Paclitaxelum** 175-200 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare 3 săptămâni sau 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; ficcare săptămână.

- **Vinorelbium** 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Gemcitabinum** 800-1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **Capecitabinum** 2000-2500mg/m<sup>2</sup> p. o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Albumin-bound Paclitaxelum** 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Ixabepilonum** 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Eribulinum** 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Etoposidum** 100 mg p.o. 1-10 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Tegafurum** 1200-1600 mg p.o. zilnic.
- **Bevacizumabum** 10 mg/kg i.v. 90-60-30 min. fiecare 2 săptămâni în combinație cu chimioterapia (**Paclitaxelum**).

**Protocoale de chimioterapie recomandate cu scop adjuvant și neoadjuvant pentru CGM HER2/ neu negativ:**

- **AC, EC** (4-6 cure).
- **FAC, FEC** (4-6 cure).
- **CAF, CAF<sub>2</sub>** (4-6 cure).
- **CMF, CMF<sub>2</sub>** (6 cure).
- **AC (EC) x 4 cure → Paclitaxelum x 4 cure.**
- **AC (EC) x 4 cure → Docetaxelum x 4 cure.**
- **AC (EC) x 4 cure → Paclitaxelum x 12 cure (fiecare săptămână).**
- **AC (EC) x 4 cure → (Docetaxelum + Carboplatinum AUC 6) x 4 cure.**
- **AC (EC) x 4 cure → (Paclitaxelum + Carboplatinum AUC 6) x 4 cure.**
- **AC (EC) x 4 cure → (Paclitaxelum + Carboplatinum AUC 2) x 12 cure (fiecare săptămână).**
- **(Docetaxelum + Cyclophosphamidum) x 4 cure.**

**Protocoale de chimioterapie recomandate cu scop adjuvant și neoadjuvant pentru CGM HER2 pozitiv:**

- **AC (EC) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni → (Paclitaxelum + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **AC (EC) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni → (Docetaxelum + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **AC (EC) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni → (Paclitaxelum + Trastuzumabum 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi) x 12 cure, fiecare săptămână.**
- **(Paclitaxelum + Trastuzumabum 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi) x 12 cure (fiecare săptămână).**
- **(Paclitaxelum + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **(Docetaxelum + Carboplatinum AUC 6 + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi) x 6 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **FEC x 3 cure, fiecare 3 săptămâni + (Docetaxelum + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumabum 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **AC x 4 cure, fiecare 3 săptămâni + (Docetaxelum + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumabum 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi) x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.**
- **(Docetaxelum + Carboplatinum AUC 6 + Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumab 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi) x 6 cure.**

**Protocoale de chimioterapie recomandate pentru cancerul mamar HER2 pozitiv recidivat sau metastatic:**

- **Trastuzumabum 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni sau 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare săptămână în asociere cu monochimioterapie cu Paclitaxelum, Docetaxelum, Vinorelbium, Capecitabinum sau cu chimioterapie combinată conform protocoalelor TC, DC, TN, TX, XN, XD.**

- **Docetaxelum + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + **Pertuzumabum** 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni.
- **Trastuzumabum emtansinum\*** 3,6 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Lapatinibum** 1250-1500 mg p.o. zilnic.
- **Lapatinibum** 1250 mg p.o. zilnic + **Capecitabinum** 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Lapatinibum** 1250 mg p.o. zilnic + **Letrozolum** (sau alți inhibitori ai aromatazei) 2,5 mg p.o. zilnic.
- **Lapatinibum** 1000 mg p.o. zilnic + **Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni sau 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare săptămână.

**În metastaze osoase sunt indicați bisfosfonații:**

- Acidum ibandronicum 6 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni.
- Acidum zoledronicum 4 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni.
- Acidum clodronicum\* 300 mg i.v. 1-5 zi, ulterior 1600 mg per os zilnic îndelungat.

**Caseta 21. Particularități de tratament medicamentos la femeile gravide**

Pacientele gravide trebuie informate atât despre variantele posibile de tratament în situația concretă, cât și despre riscurile respective pentru pacientă și făt. Volumul investigației și tactica tratamentului depind de termenul sarcinii și caracteristicile bolii (stadiul, subtipul molecular-biologic).

Dacă pacienta este de acord să întrerupă sarcina și să înceapă tratamentul specific, sarcina poate fi întreruptă la orice termen cu ulterioara efectuare a investigațiilor și începerea tratamentului conform standardelor acceptate.

Dacă pacienta dorește să păstreze sarcina, planul investigațiilor și de tratament trebuie discutat în cadrul consiliului multidisciplinar.

Investigațiile trebuie efectuate înainte de toate metodele de tratament și includ:

- Examenul obstetricianului-ginecolog cu determinarea termenului sarcinei și stării funcționale a fătului.
- Analizele clinice și biochimice a sângelui.
- Electrocardiografia (ecocardiografia la indicații).
- USG glandelor mamare și zonelor regionale.
- USG cavității abdominale și a bazinului mic.
- Radiografia organelor cutiei toracice (este necesară protecția fătului).
- Biopsia tumorii primare cu examen patomorfologic.
- Determinarea în țesutul tumoral a caracteristicilor biologice RE, RP, HER2/neu și Ki67.
- Determinarea mutațiilor BRCA1 și BRCA 2.
- Alte investigații – la prezența indicațiilor (RMN a GM fără contrast în trimestrele II și III, RMN organelor cavității abdominale și cutiei toracice fără contrast în trimestrele II și III, consultul psihologului).

**Scintigrafia oaselor, TC, TEP/TC în perioada sarcinii sunt contraindicate.**

Planul investigațiilor trebuie discutat cu pacienta și necesită semnarea consimțământului.

Pacienta trebuie să fie informată despre planul de tratament și riscurile posibile, cu semnarea consimțământului la tratament.

Principiile tratamentului CM în timpul sarcinii, în general, corespund cu cele aprobate în practica obișnuită, dar există un șir de particularități și restricții în funcție de termenul sarcinii (tab. 4).

Chimioterapia poate fi administrată începând cu săptămâna a 13-a a sarcinii și trebuie finisată către săptămâna a 37-a. Pot fi aplicate combinațiile standard cu antraciline, taxanii, preparatul Carboplatinum. Calcularea dozelor se va efectua conform recomandărilor standard. Nu sunt necesare reducerile de doze sau mărirea intervalelor între curele de tratament, în afara cazurilor de toxicitate specifică proprie medicamentelor administrate. Terapia hormonală, terapia anti-HER2/neu și radioterapia sunt contraindicate în timpul sarcinii.

Dacă în timpul sarcinii este depistat cancerul mamamr în stadiul IV este necesară evaluarea strictă a posibilității păstrării sarcinii și nașterii în termen în funcție de termenul sarcinii, caracteristicile biologice a tumorii și gradul de răspândire al procesului.

Procesele în stadiul IV cu manifestări minimale ale bolii în trimestrele II-III ale sarcinii poate fi tratat cu chimioterapie, urmat de o naștere în termen. Ulterior se aplică tratament medicamentos în corespundere cu recomandările standard.

Dacă CGM în stadiul IV este depistat în I trimestru al sarcinii și este asociat cu afectare masivă a organelor interne și dinamică agresivă cea mai optimală recomandare este întreruperea sarcinii.

**Tabelul 4. Tratamentul CGM morfologic confirmat în stadiile I-III în timpul sarcinii**

<b>I trimestru</b> De discutat posibilitatea întreruperii sarcinii. Tratamentul medical este contraindicat.		<b>II trimestru – începutul trimestrului III</b>		<b>Trimestrul III tardiv</b>	
<b>CM primar operabil:</b>	<b>CM primar inoperabil:</b>	<b>CM primar operabil:</b>	<b>CM primar inoperabil:</b>	<b>CM primar operabil:</b>	<b>CM primar inoperabil:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomie</li> <li>• PCTadjuvantă din săpt. 13-a</li> <li>• Naștere în termen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supraveghere până în trimestrul II</li> <li>• PCTneoadjuvantă din săpt.13-a</li> <li>• Mastectomie până în săptămâna 30</li> <li>• Naștere în termen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomie</li> <li>• PCTadjuvantă;</li> <li>• Naștere în termen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCT neoadj.</li> <li>• Mastectomie</li> <li>• Naștere în termen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomie</li> <li>• Naștere în termen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naștere începând cu săptămâna 34</li> </ul>
Terapia medicală adjuvantă (hormono-, chimio-, -antiHER2neu) și radioterapia – în prezența indicațiilor și conform recomandărilor standard.					Tratament ulterior în conformitate cu recomandările standard

## Caseta 22. TRATAMENTUL HORMONAL ÎN CGM

### *Indicații pentru tratamentul hormonal:*

- În calitate de tratament adjuvant la paciențele cu tumori estrogen și progesteron pozitive (tamoxifen, toremifen, inhibitori de aromatază)
- Ablația ovariană ca tratament adjuvant la femeile în premenopauză cu tumori estrogen și progesteron pozitive (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH)
  - Ablația ovariană (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH) la femeile în premenopauză cu tumori metastatice estrogen și progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuți cu administrarea ulterioară a antiestrogenilor, inhibitorilor de aromatază, a progestinelor
    - La paciențele în postmenopauză cu tumori metastatice estrogen și progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuți
      - În calitate de tratament neoadjuvant în cancerule mamare local avansate
      - În tratamentul cancerului mamar recidivat.

### *Protocoale de hormonoterapie*

#### **Pentru tratament adjuvant:**

- Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.
- Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.
- Exemestan 25 mg per os zilnic - îndelungat.

- Letrozolium 2,5mg per os zilnic - îndelungat.
- Goserelinum\* 3,6 mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni sau 10,8 mg s.c. implant - fiecare 12 săptămâni.
- Leuprorelinum 3,75 mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.
- Triptorelinum 3,75mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.

**Pentru tratament neoadjuvant:**

- Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.
- Exemestanium 25 mg per os zilnic - îndelungat.
- Letrozolium 2,5 mg per os zilnic - îndelungat.
- Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.

**Selectarea tratamentului hormonal. Hormonoterapia bolii recidivate și metastatice**

**Pentru tratamentul bolii recidivate și metastatice:**

- Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.
- Toremifenum 60 mg per os zilnic - îndelungat.
- Fulvestrantum\* 500mg i.m.- lunar (prima lună – 1, 15 zi).
- Fulvestrantum\*500mg i.m. - lunar (prima lună – 1, 15 zi) + Palbociclib 125 mg per os 1-21 zi, fiecare 4 săptămâni.
- Goserelinum\* 3,6mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni sau 10,8 mg s.c. implant - fiecare 12 săptămâni.
- Leuprorelinum\* 3,75mg i.m.- fiecare 4 săptămâni.
- Triptorelinum 3,75mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.
- Anastrozolum 1mg per os zilnic - îndelungat.
- Letrozolium 2,5 mg per os zilnic - îndelungat.
- Letrozolium 2,5 mg pe os zilnic îndelungat + Palbociclib 125 mg per os 1-21 zi, fiecare 4 săptămâni.
- Exemestanium\* 25 mg per os zilnic- îndelungat.
- Exemestanium\* 25 mg per os zilnic - îndelungat + Everolimus 10 mg per os zilnic.
- Megestrol acetat 160 mg per os zilnic - îndelungat.
- Medroxyprogesteronum\*1000 mg i.m. 2 ori pe săptămână - îndelungat.
- Medroxyprogesteronum\*500 mg per os zilnic - îndelungat.
- Prolotestonum\*1 ml i.m. o dată în 2 săptămâni - îndelungat.

**Tabelul 5. Selectarea variantei de terapie medicală adjuvantă în funcție de subtipul biologic al cancerului mamar**

<b>Subtip biologic</b>	<b>Varianta terapiei adjuvante</b>	<b>Comentarii</b>
<b>Luminal A</b>	Ca regulă, numai terapia endocrină. Dacă se indică chimioterapia, pot fi recomandate schemele CMF, AC, FAC, CAF, și cu includerea taxanelor.	Chimioterapia poate fi indicată în prezența următoarelor indicații relative: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gradul 3 de malignitate</li> <li>• Grad considerabil de răspândire a procesului (<math>\geq 4</math> g/l axilari afectați, tumora primară <math>\geq T3</math>)</li> <li>• Vârsta tânără (&lt;35 ani)</li> <li>• Risc înalt de de recidivă la analiza multigenetică (dacă este accesibilă)</li> <li>• Preferința pacientei</li> </ul>
<b>Luminal B (HER2 negativ)</b>	Terapia endocrină – pentru toate pacientele; chimioterapia – pentru majoritatea pacientelor. Schemele de chimioterapie trebuie să includă antraciline și taxane.	Indicarea chimioterapie și schema concretă depind de nivelul receptorilor, factorii de risc și preferințele pacientei.
<b>Luminal B (HER2 pozitiv)</b>	Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu + terapia endocrină. Schemele de chimioterapie trebuie	Nu sunt date referitor la beneficiul refuzului de chimioterapie în acest subtip tumoral.



	să includă antracicline și taxane.	
<b>HER2 pozitiv Nonluminal</b>	Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu. Schemele de chimioterapie trebuie să includă antracicline și taxane.	Terapia anti-HER2/neu este indicată pacienților cu $\geq T1b$ sau N+.
<b>Triplu negativ (ductal)</b>	Chimioterapia. Regimul chimioterapic optimal nu este stabilit. Este rațională aplicarea schemelor cu includerea antraciclinelor și taxanelor.	Administrarea bevacizumabului, derivatelor platinei, gemcitabinei, capecitabinei nu se recomandă. Importanța regimurilor de chimioterapie intensivă nu este determinată.
<b>Subtipuri histologice deosebite:</b> • Sensibile la hormonoterapie (cribros, tubular, mucinos) • Nesensibile la hormonoterapie (apocrin, medular, adenochisto, metaplastic)	Terapia endocrină.  Chimioterapia.	Variantele adenochistos și medular pot să nu necesite chimioterapia adjuvantă (în N0)

### **Caseta 23. Supravegherea pacienților care au administrat chimio- hormonoterapie**

După finisarea tratamentului cancerului mamar sunt recomandate vizite de 4 ori pe an pe parcursul primilor 5 ani, ulterior anual. Mamografia controlaterală sau bilaterală, USG zonei postoperatorii și zonelor regionale vor fi efectuate anual. Investigațiile de laborator și cele instrumentale în lipsa simptomelor clinice de rutină nu se recomandă. Pacientele care administrează inhibitorii aromatazei vor efectua osteodensitometria anual, vor administra profilactic preparate de calciu și vitamina D și la prezența indicațiilor - bisfosfonați. Pe fondul administrării preparatului Tamoxifen se recomandă examenul anual ginecologic, USG de rutină sau chiretajul cavității uterine - în cazul prezenței simptomelor clinice respective.

Supravegherea pacienților tratați pentru recidive locale este analogică celei recomandate pentru CM primar.

Pacientele cu boală metastatică necesită urmărire cu frecvența, care asigură efectuarea maximală a volumului de tratament paliativ, controlul simptomelor, longevitatea maximală și cea mai bună calitate a vieții.

## C.2.5. COMPLICAȚIILE DUPĂ DIFERITE TIPURI DE TRATAMENT AL CGM

Tabelul 6. Tipul complicațiilor în cadrul diverselor metode de tratament al CGM

Metodele de tratament	Complicațiile	Notă
Chirurgicală	<b>Complicații precoce:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoragii</li><li>• Infectarea plăgii</li><li>• Necroza lambourilor cutanate</li></ul> <b>Complicații tardive:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formarea cicatricii chiloide</li><li>• Sindromul humeroscapular</li></ul>	Obiectul protocoalelor separate
Radioterapie	<b>Complicații:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hematologice</li><li>• Locale (dermatite, arsură postradiantă)</li><li>• Sistemice (cardiace, pulmonare, etc)</li></ul>	Obiectul protocoalelor separate
Chimioterapie	<b>Complicații:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hematologice</li><li>• Toxice</li><li>• Sistemice (cardiace, pulmonare, digestive, renale, etc)</li></ul>	Obiectul protocoalelor separate

### *Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros, conform recomandărilor OMS :*

- analiza generală a sângelui +trombocite (o dată pe săptămână);
- analiza biochimică a sângelui ( glicemia, urea,creatinina, bilirubina, transaminazele, ș.a. în funcție de necesitate), înaintea fiecărui ciclu de tratament);
- analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament).

### C. 2.5.1. CANCERUL MAMAR ÎN TIMPUL SARCINII ȘI POSTPARTUM

#### **Caseta 24. Cancerul mamar în timpul sarcinii și în postpartum**

Medicul trebuie să adapteze conduita terapeutică în funcție de termenul sarcinii și de solicitarea exprimată în scris de pacientă, după consilierea sa. Abordarea medicală a gravidei cu CGM implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei și cu echipa medicală de obstetricieni-ginecologi. *Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina.*

#### **2.2.1. Cancerul mamar diagnosticat în timpul I Trimestru**

În cazurile în care CGM este diagnosticat în I trimestru de sarcină, se recomandă ca medicul să indice avortul terapeutic. Acesta se recomandă deoarece există riscul afectării fătului cu tratamente propuse (citostatic și iradiant). După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleași principii terapeutice pentru tratamentul CGM ca la femeia neînsărcinată. Tratamentul CGM trebuie să adere la aceleași criterii și nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii. Nu se va administra tratament chimioterapic în trimestrul I de sarcină, dacă pacienta dorește păstrarea sarcinii. Administrarea chimioterapiei în I trimestru se asociază cu o incidență crescută de moarte fetală *in utero* și de malformații congenitale. Pacienta va fi informată despre riscurile materne și fetale asociate cu sarcina.

#### **2.2.2. Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II și III de sarcină**

Dacă CGM este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, se recomandă ca medicul să indice chimioterapie urmată de tratament chirurgical. Pentru cazurile de cancer mamar diagnosticate în timpul sarcinii, se recomandă mastectomia radicală. Mastectomia radicală are avantajul că în multe cazuri nu se indică radioterapia ulterioară, dăunătoare fătului. În cazurile când este indicată radioterapia, ea va fi amânată până după naștere. Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important. Dacă pacienta dorește întreruperea sarcinii, fiind condiționată de riscurile progresării maladiei și/sau patologiei fetale, întreruperea acesteia se va efectua conform indicațiilor medicale, în instituție specializată, cu inițierea ulterioară a tratamentului specific.

**2.3. Sarcina după tratamentul cancerului mamar.** Pacientele de vârstă reproductivă trebuie să

folosească metode eficiente de contracepție atât în perioada administrării tratamentului specific antitumoral, cât și o perioadă de 2-3 ani după finisarea acestuia. Înainte de inițierea tratamentului citostatic pacientele vor fi informate despre posibila influență negativă a medicamentelor respective atât asupra funcției ovariene, cât și asupra fertilității. Este recomandabil abținerea de la eventualele sarcini. Trebuie de menționat frecvențele cazuri de generalizare a maladiei oncologice pe fondul gravidității sau a alăptării. În cazuri contrare, se va recomanda o perioadă de așteptare de 3-5 ani de la terminarea terapiei specifice. E cunoscut faptul, că majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratament. Pacienta va fi informată despre riscurile progresării maladiei și/sau dezvoltarea patologiei fetale înainte de termenii recomandați. În caz că pacienta dorește să rămână însărcinată se recomandă atât consultația mamologului, cât și a ginecologului-reproductolog.

### C.2.5.2 TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR LA BĂRBAȚI

#### **Caseta 25. Tratamentul cancerului mamar la bărbați**

Tratamentul inițial este de obicei cel chirurgical: mastectomia radicală modificată cu disecție axilară reprezintă intervenția chirurgicală standard, urmată de radioterapie.

Chimioterapia și hormonoterapia adjuvantă vor fi recomandate în funcție de aceleași criterii ca la sexul feminin.

Tratamentul cancerului mamar metastatic masculin cuprinde următoarele modalități:

- Hormonoterapie: orhiectomia sau tratamentul cu analogi RH-LH cu sau fără asocierea unui antiandrogen, antiestrogeni, progestine, inhibitori de aromatază.
- Chimioterapia se va indica conform schemelor recomandate la femei.

### C.2.5.3. REABILITAREA PACIENTELOR CU CGM

#### **Caseta 26. Principii de reabilitare a pacientelor cu CGM**

Măsurile de reabilitare la pacientele cu CGM se încep odată cu tratamentul specific. În timpul tratamentului chirurgical se efectuează reabilitarea intraoperatorie: se efectuează, după indicații, endoprotezarea glandei mamare înlăturate.

În perioada preoperatorie precoce se începe gimnastica curativă pentru a restabili funcția membrului superior din partea operației. În timpul radioterapiei se efectuează măsuri de menținere a sistemului respirator: inhalatii, administrarea antibioticelor - în cazul apariției simptomelor de pneumonie postradiantă. Totodată se aplică unguente pe câmpurile radiate pentru protejarea și prevenirea epitelitei postradiante.

În perioada postoperatorie se efectuează măsuri pentru prevenirea limfostazei, pentru micșorarea sindromului alergic (magnetoterapie, acupunctură, auricolopunctură), iar după 10-14 zile după operație se efectuează masaj special al brațului pentru păstrarea funcției articulației mâinii corespunzătoare.

Obiectivele principale ale reabilitării trebuie să includă prevenirea și tratamentul edemului brațului, asigurând mișcarea în volum deplin a acestuia. La apariția sindromului humero-scapular după tratamentul combinat sau complex al CGM, tratamentul de reabilitare se efectuează după fiecare 3 luni în primul an al tratamentului. În următorii ani necesitatea curelor de tratament recuperator va fi stabilit individual.

Pacientele trebuie să beneficieze de acces nelimitat la serviciile de reabilitare specializată pentru a diminua sechelele fizice, psihologice și sociale ale tratamentului cancerului glandei mamare.

### C.2.5.4. SUPRAVEGHEREA PACIENTELOR CU CGM

#### **Caseta 27.**

**Obiectivul supravegheerii** este de a identifica recidivele locale sau cancerul mamar controlateral, de a evalua și trata complicațiile induse de tratamentul specific administrat, de a motiva pacientele să continue terapia hormonală, de a oferi suport psihologic și informativ pentru reluarea unei vieți normale. Riscul de recidive atinge un nivel maxim în al doilea an după diagnosticare și alcătuiește 2%–5%. Riscul de generalizare a procesului este mai mare la pacientele tinere, cu forme triplu negative ale procesului malign.

Pacientele cu CGM se vor afla la supravegherea medicului de familie, oncologului raional, medicului oncolog mamolog din instituțiile specializate.

### ***Supravegherea pacientelor cu CGM***

#### ***Regimul de supraveghere:***

- ❖ primul și al doilea an – 1 dată în 3 luni;
- ❖ din al 3-lea an – 1 dată în 6 luni;
- ❖ după al 5-lea an – 1 dată în an - toată viața.

#### ***Volumul investigațiilor:***

- anamneza
- examenul clinic (inspecția generală, palparea cicatricii p/o, a foselor axilare, a zonelor sub - și supraclaviculare, a g/l cervicali, a glandei mamare controlaterale);
- paraclinice (la indicații);
- USG glandelor mamare o dată în 6 luni (în primii 5 ani), apoi o dată în an.
- USG organelor abdominale și a bazinului (primii 5 ani – 1 dată în 6 luni, apoi – 1 dată în an)
- Radiografia cutiei toracice - 1 dată în an;
- Tomosinteza organelor cutiei toracice, a oaselor - la necesitate (în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în pulmoni, ficat, oase, etc.)
- Mamografia bilaterală după operațiile organomenajante și unilaterală în 2 proiecții este recomandată la fiecare 1 - 2 ani.
- Scintigrafia scheletului în regim „corp integrat”- 1 dată în an;
- TC cu contrast a creierului – la suspecție de Mt.
- TC în regim angio TC plus 3 faze a ficatului - la necesitate (la epuizarea celorlalte metode de investigații instrumentale).
- TC a organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal – la necesitate (la epuizarea celorlalte metode de investigații instrumentale).
- TC sistemului osos fără contrast – la necesitate, în caz că nu sunt informații suficiente la scintigrafie.
- RMN glandelor mamare – la necesitate (pentru pacientele tinere, mai ales în cazul prezenței unui țesut mamar dens, a iradierii pe cutia toracică, a predispoziției genetice).
- RMN organelor interne pentru evaluarea răspândirii procesului - la necesitate, (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic).
- Testele sangvine de rutină sunt, de obicei, indicate pentru urmărirea pacientelor tratate cu PCT și HT din cauza reacțiilor adverse potențiale ale acestor medicamente.
- Pacientelor tratate cu Tamoxifen se recomandă examenul ginecologic anual din cauza frecvenței crescute de hiperplazie a endometriului pe fondalul tratamentului antiestrogenic.

**D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA  
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<p><b>D. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie;</li> <li>• asistenta medicală de familie,</li> <li>• medic laborant.</li> </ul> <hr/> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• material ilustrativ pentru informarea femeilor cu metoda de autocontrol,</li> <li>• utilaj pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), a indicilor coagulogramei.</li> </ul>
<p><b>D2. Secțiunile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic oncolog</li> <li>• medic laborant</li> <li>• medic imagist-radiolog</li> <li>• medic imagist –ecografist</li> <li>• asistente medicale</li> </ul> <hr/> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrocardiograf;</li> <li>• aparat de USG dotat cu transductor pentru investigația Doppler a glandei mamare;</li> <li>• cabinet radiologic dotat cu mamograf digital;</li> <li>• utilaje pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), a indicilor coagulogramei.</li> </ul>
<p><b>D3. Instituțiile deAsistență medical specializată ambulatori</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic mamolog-oncolog</li> <li>• medic chimioterapeut</li> <li>• medic radioterapeut</li> <li>• medic laboratant.</li> <li>• medic funcționalist</li> <li>• medic imagist - ecografist</li> <li>• medic morfolog</li> <li>• medic citolog</li> <li>• asistente medicale</li> </ul> <hr/> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cabinet pentru USG inclusiv dotat cu Doppler pentru investigația glandei mamare</li> <li>• cabinet radiomagistic, dotat cu mamograf</li> <li>• aparat pentru tomografie computerizată</li> <li>• laborator pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma - K, Ca, Mg), a indicilor coagulogramei</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator citologic</li> <li>• laborator morfopatologic</li> <li>• seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncției cu ac fin</li> <li>• sticle pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice</li> </ul>
	<p><b>Medicamente și consumabile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcool etilic</li> <li>• Iodonat</li> <li>• Tifon și bumbac</li> <li>• Emplastru</li> <li>• Mănuși de cauciuc pentru personal</li> </ul>
<b>D4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</b>	<p><b>Departamente: secții specializate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamologie</li> <li>• Anesteziologie</li> <li>• Reanimare</li> <li>• Bloc chirurgical</li> <li>• Radioimagistica</li> <li>• Chimioterapie</li> <li>• Radioterapie</li> </ul> <p>Laboratoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citologic</li> <li>• Morfopatologic</li> <li>• Clinico-biochimic</li> <li>• Funcțional</li> <li>• Bacteriologic</li> </ul>
	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic oncolog (mamolog chirurg);</li> <li>• medic anesteziolog;</li> <li>• medic oncolog chimioterapeut,</li> <li>• medic oncolog radioterapeut,</li> <li>• medic reanimatolog,</li> <li>• asistente medicale,</li> <li>• medic laborant;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• medic radiomagist;</li> <li>• medic imagist - ecografist;</li> <li>• medic bacteriolog;</li> <li>• medic morfolog;</li> <li>• medic citolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• aparat USG cu Doppler pentru investigația glandei mamare;</li> <li>• mamograf,</li> <li>• tomograf computerizat,</li> <li>• RMN.</li> <li>• trepan pentru trepan-biopsia glandei mamare;</li> <li>• aparate pentru radioterapie (Rocus, Teragam, accelerator liniar)</li> <li>• aparataj pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma - K, Ca, Mg), a indicilor coagulogramei.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• microscop binocular</li> <li>• criostat și alt aparat pentru investigațiile morfopatologice</li> <li>• seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncției cu ac fin;</li> <li>• sticle pentru pregătirea froturilor pentru investigații citologice;</li> <li>• instrumente pentru pansamente (pense, foarfece etc.).</li> <li>• set de instrumente pentru intervenții chirurgicale</li> <li>• electrocauter (pentru blocul chirurgical)</li> <li>• aparat pentru anestezie generală</li> </ul>
	<p><b>Medicamente și consumabile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remedii pentru chimioterapie și hormonoterapie</li> <li>• medicamente pentru asistența perioperatorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>anestezice generale și hipnotice</li> <li>medicamente pentru tratarea patologiei concomitente</li> <li>antibiotice și alte preparate antibacteriene</li> <li>analgetice și H1- antihistaminice (Sol. metamizolum 50%, Sol. defenhidraminum 1%, ketaprofenum etc.)</li> </ul> </li> <li>• alcool etilic.</li> <li>• iodonat.</li> <li>• tifon și bumbac.</li> <li>• emplastru.</li> <li>• mănuși de cauciuc pentru personalul medical</li> </ul>

## E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A implementa obligatoriu depistarea precoce și screening-ul CGM în baza Programului Național de control al cancerului pe anii 2016-2015.	1.1. Ponderea femeilor (18 ani și mai mult) supuse examinării clinice anuale a glandei mamare cu indicația rezultatelor în fișa ambulatoriu, pe parcursul unui an.(în %)	Numărul femeilor (18 ani și mai mult), supuse examinării clinice anuale glandei mamare cu indicația rezultatelor în fișa ambulatorie, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de feme (18 ani și mai mult), care se află la evidența medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
		1.2. Ponderea femeilor (18 ani și mai mult) cu risc genetic supuse examinării clinice a glandei mamare de două ori pe an cu indicația rezultatelor în fișa ambulatorie, pe parcursul unui an.(în %)	Numărul femeilor (18 ani și mai mult) cu risc genetic, supuse examinării clinice a glandei mamare de 2 ori pe an cu indicația rezultatelor în fișa ambulatorie, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de femei (18 ani și mai mult), cu risc genetic, care se află la evidența medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A implementa examinarea USG a glandelor mamare începând cu vârsta de 18 ani la toate femeile - anual.	2.1. Ponderea femeilor supuse USG anuale a glandei mamare pe parcursul unui an.(în %)	Numărul femeilor de 18 ani și mai mult, supuse examinării USG anuale a glandei mamare, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de femei, care se află la evidența medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
3.	A implementa examinarea mamografică a GM la femeile după 35 de ani (la depistarea patologiei localizate în GM).	3.1. Ponderea femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile după 35 de ani (la depistarea patologiei localizate a GM) .(în %)	Rata femeilor de 35 de ani și m.m. supuse examinării mamografice a GM în legătură cu patologia localizată în GM, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de femei de 35 de ani și m.m. care se află la evidența medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
4.	A implementa screening-ul mamografic al glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani).	4.1. Ponderea femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani) (în %)	Rata femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani) x 100	Numărul total de femei de 50-70 de ani de ani, care se află la evidența medicului de familie din localitatea unde se va petrece screening-ul pe parcursul ultimului an.



5.	A spori rata pacientelor cu stadii precoce ale CGM (T0- 2 N0M0)	4.1. Ponderea pacientelor cu stadii precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN „Maladii benigne ale glandei mamare”, pe parcursul ultimului an..(în %)	Numărul pacientelor cu forme precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN „Maladii benigne ale glandei mamare”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de paciente cu forme precoce ale CGM care se află la evidența medicului oncolog pe parcursul ultimului an.
6.	A micșora rata pacientelor cu st. III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare”.	5.1. Ponderea pacientelor cu st. III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an.(în %)	Numărul pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an x 100.	Numărul total pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an.
7.	A spori numărul pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare”	Ponderea pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an.(în %)	Numărul pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN„Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an x 100.

## ANEXE

### Anexa 1. GHIDUL PACIENTEI CU CANCER AL GLANDELOR MAMARE

#### Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu cancer al glandei mamare în Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor bolnave de cancer mamar, dar poate fi util și pentru familiile acestora, care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

#### **Informațiile pentru pacienta cu CGM sunt:**

- metodele prin care se stabilește dacă persoana are cancer mamar
- prescrierea tratamentului pentru cancerul mamar
- modul în care trebuie să fie supravegheată o pacientă cu cancer mamar.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficieze pacienta cu cancer mamar**

Tratamentul și asistența medicală de care trebuie să beneficieze pacienta trebuie să fie în volum deplin.

**E important de știut:** aveți dreptul să fiți informată și să luați decizii împreună cu medicul care vă tratează. În acest scop, medicul trebuie să vă ofere informații pe care puteți să le asimilați și care să fie relevante pentru Dvs. Toți lucrătorii medicali trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce reprezintă maladia în cauză și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancerul glandei mamare este o tumoră malignă și întârzierea în tratament poate să vă complice situația, deoarece în acest timp tumora va crește. Diagnosticul de CGM nu este fatal. Rezultatele tratamentului depind de extinderea tumorii, însă foarte mult depind și de faptul cât de minuțios veți îndeplini indicațiile medicilor.

Tratamentul CGM, de regulă, este un tratament complex, care prevede mai multe metode tratament: medicamentos, radioterapic, chirurgical. De aceea, în elaborarea programului de tratament participă specialiștii corespunzători. Programul de tratament propus este elaborat în funcție de extinderea procesului tumoral și de particularitățile organismului dumneavoastră. Fiecare component al programului de tratament are o pondere anumită în tratamentul CGM.

Tratamentul medicamentos include chimioterapia și hormonoterapia. Fiecare din aceste remedii au funcția sa în lichidarea celulelor tumorale.

Preparatele chimioterapice distrug celulele canceroase. Acest tratament se efectuează cu introducerea a unui sau a mai multor preparate, care acționează la diverse etape de înmulțire a celulei canceroase. Toate remediile tratamentului medicamentos acționează nu numai în direcția distrugerii celulelor tumorale din glanda mamară, ci și a celulelor canceroase care, posibil, au migrat din tumoră în alte organe. Cu cât tumora în glanda mamară e mai mare, cu atât e mai mare posibilitatea migrării celulelor canceroase în ganglionii limfatici și alte organe. De aceea, în tumorile extinse, tratamentul se începe de la chimioterapie. Sunt și alte particularități ale tumorii, care fac necesară chimioterapia la prima etapă de tratament complex.

Tratamentul chirurgical e principala metodă de tratament, deoarece se înlătură tumora malignă și ganglionii limfatici regionali care pot fi afectați de cancer. Tipul intervenției chirurgicale depinde de extinderea tumorii, localizarea în glanda mamară și de alte particularități ale tumorii și organismului.

În CGM se efectuează 2 tipuri de intervenții chirurgicale: înlăturarea unei părți a glandei mamare cu ganglionii limfatici regionali - așa numita operație organomenajantă sau înlăturarea totală a glandei mamare cu ganglionii limfatici regionali - mastectomia. Medicul va lămurii care tip de operație vă este indicat și din ce cauză. Durata pregătirii preoperatorii depinde de particularitățile organismului. Trauma psihologică după înlăturarea glandei mamare se poate diminua prin endoprotezarea glandei mamare înlăturate, utilizând un implant chiar în timpul intervenției chirurgicale sau peste un timp oarecare.

În perioada postoperatorie medicul va indica când și ce volum de mișcări e necesar de efectuat cu brațul corespunzător pentru restabilirea funcției acestuia. În cazuri necesare se indică masaj al brațului, magnetoterapia și alte măsuri de recuperare.

Deseori tratamentul CGM nu se finalizează cu intervenția chirurgicală, urmează cure de chimioterapie, hormonoterapie sau /și radioterapie. Numărul seriilor de PCT va fi determinat de particularitățile tumorii și a organismului.

Radioterapia, este un tratament local, care acționează asupra celulelor canceroase. Se aplică, de obicei, pe cicatricea postoperatorie și zonele ganglionare regionale.

Tratamentul medicamentos sau /și radioterapic după intervenția chirurgicală micșorează probabilitatea dezvoltării recidivelor în cicatrice și a metastazelor în alte organe. Chimioterapia poate aduce la efecte adverse (grețuri, vomă, diaree, schimbări în analiza de sânge, căderea părului etc.). Medicul va indica remedii speciale pentru prevenirea efectelor adverse. În cazuri necesare medicul va întrerupe tratamentul sau va schimba remediile medicamentoase.

Chimioterapia și radioterapia se pot efectua în condiții de staționar sau ambulator. Medicul va indica aceasta în funcție de starea generală, de rezultatele analizelor, de particularitățile tumorii, etc.

Hormonoterapia se indică postoperator în decurs de 2-5 ani în condiții de domiciliu cu frecventarea periodică a medicului pentru a evalua starea d-stră. După externare se vor indica termenii următoarei vizite sau internări în spital (în caz de necesitate).

Pe parcursul tratamentului e necesar de respectat un regim special cu limitarea efortului fizic și psihic și o alimentație corectă. E necesar de evitat expunerea la razele solare, de exclus frecventarea băilor finlandeze (cu aburi și temperaturi înalte), de exclus întrebuințarea băuturilor alcoolice (pot mări manifestarea efectelor adverse).

Atât înainte de a iniția tratamentul, pe parcursul acestuia, cât după finalizarea lui, pot apărea diverse întrebări și momente necunoscute de dumneavoastră pe care ați dori să le precizați:

- când e necesar de început tratamentul?
- puteți oare amâna pe un timp tratamentul și care vor fi consecințele?
- care e programul de tratament: ce metode include și în ce ordine se vor aplica acestea?
- care pot fi efectele adverse în timpul și după tratament, prin ce metode se pot diminua?
- în ce termeni se vor manifesta efectele pozitive ale tratamentului?
- cât timp va dura tratamentul?
- ce trebuie de schimbat în modul de viață în timpul tratamentului și după finalizarea acestuia?
- de ce trebuie să renunțăm la folosirea băuturilor alcoolice și la fumat ?
- va afecta tratamentul viața sexuală?
- care poate fi regimul de viață după tratament?
- vă puteți întoarce la locul dumneavoastră de lucru după finalizarea tratamentului?
- care va fi regimul de monitorizare a dumneavoastră după tratament?
- unde vor fi efectuate investigațiile de control?
- Puteți discuta cu medicul orice altă problemă apărută în cadrul tratamentului.

**FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU  
PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „CANCERUL GLANDEI MAMARE”**

	<i>Domeniul Prompt</i>	<i>Definiții, Note</i>
1	Denumirea instituției evaluatee prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, Prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Data de naștere a pacientului	DD – LL – AAAA sau Necunoscută =9
5	Mediul de reședință	0 – urban, 1 – rural, 9 – nu se știe
6	Sexul	Masculin – 1, feminin - 2
7	Numele medicului curant	
<b>INTERNAREA</b>		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP - 1; AMU - 2; secția consultativă - 3; instituție medicală privată - 4; staționar - 6; secția internare - 7; alte instituții - 8; necunoscut - 9
9	Numarul internărilor	primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut -9
12	Transferul în alte secții	nu -0; da -1; nu a fost necesar -5; necunoscut - 9 terapie intensivă - 2; alte secții - 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
14	Stadiul CGM la internare	St.0 - 2; St.I - 3; St.II - 4; St. - III; St. IV - 6; necunoscut - 9
15	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a CGM	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii CBP	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
18	Cosultațiile de alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă - 2; screening - 3; centrul consultativ-4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9
23	Face parte pacienta din grupul de risc	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
24	Managementul starilor de urgență	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP - 2; secția consultativă - 3; staționar - 4; instituție medicală privată - 6; alte instituții -7; necunoscut - 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 chirurgical - 2; chimioterapie - 3; radioterapie - 4
28	Tratamentul simptomatic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
29	Complicații înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
32	Rezultatele tratamentului	vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4;

		complicații - 6; necunoscut - 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientei/lui - 3; consilierea rudelor - 4
35	Supravegherea pacientei/lui	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; medical AMP- 2; oncologul raional - 3; institutul oncologic - 4
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9

### Anexa 3

## CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE

### Nivelul de dovadă științifică și gradul de recomandare

<i>Nivelul de dovadă</i>	<i>Caracterizarea dovezilor</i>
<b>I</b>	Dovezi din cel puțin un studiu de control randomizat, de bună calitate, de calitate metodologică (potențial scăzut de bias) sau meta-analiză a studiilor randomizate bine dirijate, fără eterogenitate
<b>II</b>	Trialuri randomizate mici sau studii mari randomizate cu suspiciune de prejudecată (calitate metodologică inferioară) sau meta-analiză a unor astfel de studii sau a studiilor cu eterogenitate demonstrată
<b>III</b>	Studii de cohorta prospective
<b>IV</b>	Studii de cohortă retrospectivă sau studii de caz-control
<b>V</b>	Studii fără grup de control, rapoarte de caz, avize ale experților

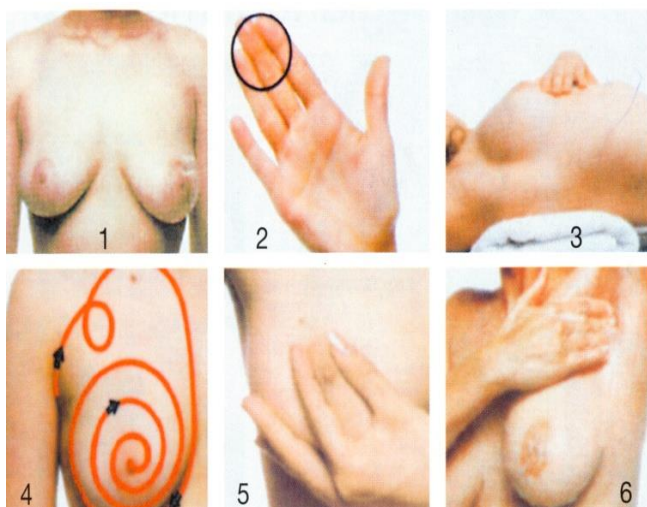
Trimiterile din text au fost evaluate în funcție de nivelul lor de dovadă științifică.

Gradul de recomandare nu are întotdeauna o legătură directă lineară cu nivelul de evidență științifică datorită diferențelor metodologice sau a unor limitări de ordin științific. Astfel, o dovadă științifică mare, nu întotdeauna poate fi transpusă direct în activitatea practică, iar absența unui nivel înalt de dovadă nu se opune *gradului A* de recomandare, în cazul când există o experiență clinică mare și un consens al experților, fapt care trebuie menționat în text.

<i>Grad de recomandare</i>	<i>Caracteristica recomandării</i>
<b>A</b>	Dovadă puternică de eficacitate cu un beneficiu clinic substanțial, recomandată cu tărie
<b>B</b>	Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu un beneficiu clinic limitat, în general recomandate
<b>C</b>	Dovezile insuficiente pentru eficacitate sau beneficii nu depășesc riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costuri, etc.), opțional
<b>D</b>	Dovezi moderate împotriva eficacității sau pentru rezultate negative, în general, nu sunt recomandate
<b>E</b>	Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru rezultate adverse, nu au fost niciodată recomandate

## TEHNICA AUTOCONTROLULUI GLANDELOR MAMARE

## CUM SE EFECTUEAZĂ AUTOCONTROLUL



1. Studiați în fața oglinzii forma glandelor mamare – conturul trebuie să aibă formă sferică; mameloanele trebuie să fie situate la același nivel (des. 1).

Repeți acest studiu cu mâinile ridicate.

2. Palpați-vă glanda mamară cu buricele degetelor mâinii opuse (des. 2) – direcționați mișcările conform des. 4.

3. Culcați-vă, puneți un șervet sub omoplat și repeți palparea glandei mamare după aceeași schemă (des. 3).

4. Sfârșitul procedurii – verificați prezența eliminărilor patologice din mamelon. Mamelonul se presează puțin (des. 5).

5. Controlul ganglionilor limfatici axilari și a glandei mamare poate fi repetat în timpul dușului (des. 6).

**Autocontrolul (autoexaminarea)** presupune autocontrolul sânilor de către fiecare femeie la orice vârstă și include inspecția și palparea sânilor.

**Inspectia** se face privind ambii sâni într-o oglinda mare din față și din profil. Se atrage atenția la simetria sânilor, (trebuie de menționat, că în mod normal la 50- 60% dintre femei persistă asimetria sânilor). Se examinează în vederea posibilelor modificări ale pielii (ingroșarea, hiperemia, unbilicarea, etc.) sau a mameloanelor (retractia, edemul, eroziuni, eliminări, etc.).

**Palparea** se face în poziția verticală și orizontală, palpând, pe rând, fiecare sector al glandelor mamare pe întreaga ei suprafață. Mișcările se fac în formă de spirală în direcția „acelor de ceasornic”, care includ obligatoriu și zonele axilare. Important este ca femeia să fie familiarizată cu aspectul și consistența sânilor săi.

Autoexaminarea sânilor se face lunar, a 5-7 zi după menstruație, când sânii nu mai sunt dureroși și tumefiați, astfel încât să nu creeze disconfort. Atunci când femeia nu mai are menstruație (în menopauză), este preferabil de ales o zi din lună (ex: ziua de naștere), care să fie ușor de ținut minte. Modalitatea de efectuare a autoexaminării este bine să fie demonstrată și explicată de medicul de familie sau de un medic ginecolog cu ocazia primului consult. Femeile trebuie instruite și informate în această tehnică. Mai multe studii sugerează că femeile care își autoexaminează atent și regulat sânii pot depista tumori de dimensiuni chiar până la 1 cm. Problema majoră a autoexaminării ca metodă de depistare precoce este aceea, că autoexaminarea este practică corect foarte rar. Instruirea în vederea autoexaminării trebuie să prevadă aceste obstacole și să familiarizeze femeia de la început cu anatomia și structura normală a glandelor mamare. Se vor identifica reperele anatomice (marginile coastelor, aria glandulară, plica submamară și vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii corecte și a timpului suficient alocat acestei examenări.

**Important!!! Se recomandă insistent să fie consultat medicul de familie în cazul depistării oricărei suspiecții la patologie în glandele mamare.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28: 232-239.
2. Baselga, J., Im, S.-A., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 904–916
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;353: 1784-1792.
4. Bradshaw, S.H., Pidutti, D., Gravel, D.H., Song, X., Marginean, E.C., and Robertson, S.J. Predicting OncoDx recurrence scores with immunohistochemical markers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol: AIMM.* 2013; 21: 490–49
5. Breast Surgeons (ASBrS) MasterySM database following the SSO-ASTRO “No Ink on Tumor” guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):52–8. doi: 10.1245/s10434-016-5516-5.
6. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106: djt465.
7. Cameron D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
8. Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., André, F., Barrios, C.H. et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017; 28: 16–33
9. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015;20: 474-482.
10. De la Cruz, et al. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3241–9. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
11. Di Leo, A., Seok Lee, K., Ciruelos, E, Lønning, P., Janni, W., O’Regan, R. et al. BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2–, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. (abstract S4–07)*Clin Cancer Res.* 2017; 77
12. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014;19: 805-813.
13. Drukker, C.A., Bueno-de-Mesquita, J.M., Retel, V.P., van Harten, W.H., van Tinteren, H., Wesseling, J. et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer.* 2013; 133: 929–936
14. Ellis, M.J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., Dewar, J.A., Jasiówka, M., et al. *Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II first study.* *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3781–3787
15. Feliciano Y. Do calcifications seen on mammography after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised. *Ann Surg Oncol.* 2017.
16. Finn, R.S., Crown, J., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I., Kulyk, S.O. et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). (abstract 1001)*J Clin Oncol.* 2017; 35
17. Finn, R.S., Martin, M., Rugo, H.S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K. et al. Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–1936
18. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer – Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67: 290-303.
19. Gnani M, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):433–43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
20. Hadji P, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):379–90. doi: 10.1093/annonc/mdv617.

21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017.
22. Kornblum, N.S., Manola, J., Klein, P., Ramaswamy, B., Brufsky, A., Stella, P.J. et al. PrECOG 0102: a randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy. (abstract S1-02) *Clin Cancer Res.* 2017;
23. Krop, I.E., Mayer, I.A., Ganju, V., Dickler, M., Johnston, S., Morales, S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 811–821)
24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317: 2402-2416.
25. Leonardi MC, et al. From technological advances to biological understanding: The main steps toward high-precision RT in breast cancer. *Breast.* 2016. pp. 213–22.
26. Lyman GH, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update summary. *J Clin Oncol.* 2016;13(3):196–8.
27. Manning, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg.* 2015;102(11):1354–9
28. Mavroudis, 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(7):1333–40.
29. Morrow M, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287–95.
30. Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. *JAMA Surg.* 2017.
31. Radosa, et al. Evaluation of local and distant recurrence patterns in patients with triple-negative breast cancer according to age. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):698–704.
32. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018* ;356: 1670-1674.
33. Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(6):e219–34. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.009.
34. Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 2016;184: 884-893.
35. Roberts MC, Wheeler SB, Reeder-Hayes K. Racial/Ethnic and socioeconomic disparities in endocrine therapy adherence in breast cancer: a systematic review. *Amer J Public Health.* 2015;105 Suppl 3:e4-e15.
36. Rugo, H.S., Rumble, R.B., Macrae, E., Barton, D.L., Connolly, H.K., Dickler, M.N. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3069–3103
37. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess (Winchester, England).* 2016;20:xxiii-xxix, 1–201
38. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 13 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov 2016; 1969-2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
39. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131: 159-167.
40. Toesca, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: feasibility and safety study. *Breast.* 2017; 31:51–6. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.009
41. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34: 1460-1468.



42. Turner, N.C., Neven, P., Loibl, S., and Andre, F. *Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer*. *Lancet*. 2017; 389: 2403–2414
- US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status*. *J Natl Cancer Inst*. 2014.