

P R O T O C O L

C A N C E R U L M A M A R

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

1. EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

1.1. Bilanț pre-terapeutic și stadializare

Medicul trebuie să indice ca primă etapă în abordarea cancerului mamar confirmarea diagnosticului de malignitate al unei tumori mamare.

După confirmarea diagnosticului de malignitate, devine posibilă realizarea următoarelor etape de tratament, iar tratamentele alternative pot fi discutate cu pacienta.

Medicul trebuie să indice ca suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân să fie confirmată prin una din următoarele metode:

- citologic prin: puncție cu ac fin;
- histopatologic prin:
 - biopsie deschisă (incizională) sau
 - ac tru-cut.

Evaluarea diagnostică ideală se va baza pe metode minim invazive. Puncția aspirativă cu ac fin și puncția biopsie cu ac gros se pot efectua rapid, fiind frecvent disponibile pentru a fi folosite chiar de la prima examinare a pacientei.

În suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân, medicul poate practica puncția/biopsia din tumoră sau din ganglioni.

Puncția/biopsia pot fi folosite și în cazul pacientelor ce prezintă ganglioni axilari palpabili.

În cazul în care formațiunea tumorală îndeplinește caracterele clinice și paraclinice de malignitate, medicul poate începe tratamentul chirurgical fără confirmarea preoperatorie (citologică sau histopatologică) a diagnosticului de cancer de sân.

În cazul în care chirurgia este prima secvență terapeutică, informația adusă de examenul histopatologic al piesei de exereză completează stadializarea clinică (cTNM) și apoi pe cea histopatologică (pTNM).

În cazul în care tratamentul cancerului de sân începe cu etapa chirurgicală, medicul trebuie să efectueze o biopsie excizională extemporanee intra-operatorie. Biopsia excizională extemporanee intra-operatorie va constitui etapa diagnostică în aceste cazuri.

În cazul în care există incertitudini în legătură cu malignitatea piesei de biopsie extemporanee, medicul trebuie să limiteze intervenția la excizia locală a tumorii. Este preferabil ca în lipsa unui diagnostic cert de malignitate să se limiteze amploarea intervenției chirurgicale pentru scăderea morbidității postoperatorii.

Medicul trebuie să își modifice atitudinea terapeutică ulterioară postoperatorie, în funcție de diagnosticul definitiv obținut după prelucrarea la parafină a piesei extirpate.

Completarea intervenției chirurgicale (limfadenectomie axilară) în cazul confirmării diagnosticului de malignitate poate fi efectuată cu succes într-un timp ulterior.

Se recomandă medicului să indice ca biopsiile efectuate în afara serviciilor cu personal acreditat în oncologie, să fie reevaluate în centre oncologice de referință. Doar în cazul unui diagnostic cert de malignitate se poate aplica un procedeu chirurgical extensiv sau chimioterapeutic. Rapoartele ratei rezultatelor fals pozitive în cazul anatomopatologilor cu experiență variază între 0-0,4%.

Medicul trebuie să solicite post-operator, medicului anatomopatolog precizarea expresiei receptorilor hormonal estrogenici și progesteronici. Determinarea nivelelor receptorilor hormonal permite o mai bună selectare a pacienților cu tumori hormonosensibile.

Medicul trebuie să indice ca bilanțul pre-terapeutic să cuprindă ca investigații minime obligatorii:

- examen clinic al sânilor;
- examinare mamografică bilaterală, față și profil sau examinare ecografică bilaterală mamară;
- examen citologic/biopsic al tumorii mamare suspecte;
- radioscopia pulmonară;
- ecografie hepatică;
- analize de laborator:
 - hemoleucograma;
 - fosfataza alcalină.

Aceste investigații pot încadra pacienta în diferite stadii de boală. Medicul poate să indice și alte investigații precum:

- radiografii osoase ;
- scintigrafie osoasă ;
- tomografie computerizată (torace, abdomen, cutie craniană, etc.)
- orice altă investigație justificată de simptomatologia bolnavei în următoarele situații:
 - în prezența unui sindrom biochimic sau/și clinic sugestiv pentru metastaze la distanță, în stadiile I și II;
 - în stadiile avansate loco-regional.

Prezența metastazelor la distanță modifică planul terapeutic chiar și în cazuri aparent încadrabile în stadii incipiente local.

1.2. Categoriile terapeutice de cancer mamar

1.2.1. Cancerul mamar operabil

Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar operabil leziunile din stadiile 0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1) și IIIC (T1-3N3a-b). Conduita terapeutică este condiționată de stadiul bolii.

Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar operabil.

Medicul trebuie să indice ca secvența terapeutică inițială să fie cea chirurgicală, cu precizarea conduitei ulterioare în funcție de informațiile histopatologice postoperatorii. Tratamentul locoregional este o primă condiție pentru obținerea vindecării.

1.2.2. Cancerul mamar inoperabil

Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar inoperabil leziunile stadializate IIIA (T0-3N2), IIB (T4N0-2) și IIIC (T0-3N3c).

Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar inoperabil. Chiar și în cazurile avansate, obiectivul terapeutic poate fi vindecarea prin răspuns favorabil la terapia sistemică, urmat de remisie clinică și histopatologică.

Medicul trebuie să îndrume pacientele cuprinse în categoria cancerului mamar inoperabil către serviciul oncologic, pentru tratament sistemic inițial.

Tratamentul sistemic are ca obiectiv scăderea dimensiunii tumorale și controlul metastazelor (regionale și/sau la distanță). În cazul unui răspuns favorabil la tratamentul sistemic, medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ulterior. Tratamentul chirurgical are rolul de a îndepărta posibilele puncte de plecare pentru metastaze dintr-o leziune reziduală.

Medicul poate practica un tratament conservator sau o mastectomie radicală modificată.

Prognosticul este asemănător în cazul ambelor proceduri chirurgicale. Post-operator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie. adioterapia postoperatorie este indicată deoarece ameliorează controlul local și supraviețuirea pacientelor.

În cazul unui răspuns nefavorabil la tratamentul sistemic (citostatic sau hormonal), medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (DT = 50Gy) în continuarea tratamentului sistemic. Aplicarea tratamentului chirurgical în cazurile avansate ce nu răspund la tratament sistemic, nu se poate efectua, radioterapia fiind tratamentul ales.

În cazul unui răspuns favorabil la radioterapie, medicul trebuie să indice mastectomia radicală modificată (MRM).

În cazul în care răspunsul la radioterapie nu este suficient de favorabil pentru a practica intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru continuarea radioterapiei până la DT = 70 Gy. Există tumori mamare care răspund doar la doze mai mari de radiații.

1.2.3. Cancerul mamar metastazat sau recidivat

Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamarmetastazat sau recidivat:

- stadiile IV (M+);
- cazurile recidivate loco-regional după tratamente anterioare;
- cazurile recidivate la distanță după tratamente anterioare.

Cazurile de cancer mamar metastazat sau cu recidivă locoregională sau la distanță constituie o categorie aparte prin prognosticul nefavorabil.

Medicul trebuie să stabilească paliatia drept obiectiv terapeutic în cazul cancerul mamar metastazat sau recidivat. Medicul poate să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul pacientelor cu recidivă locoregională (sân, perete toracic, ganglioni axilari).

Există o minoritate de paciente, mai ales între cele cu recidivă locoregională, la care obiectivul terapeutic este vindecarea. În aceste cazuri secvența terapeutică inițială poate fi sistemică (polichimioterapie) sau iradiantă, aceasta din urmă precedată sau nu de o excizia chirurgicală a recidivelor locoregionale.

2. CONDUITĂ

2.1. Strategii și mijloace terapeutice

2.1.1. Categoria cancerelor mamare operabile

2.1.1.1. Tratamente loco-regionale

Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ca prima secvență a terapiei. Calitatea tratamentului locoregional este o primă condiție pentru obținerea vindecării.

Medicul poate practica tratamentul conservator sau mastectomia radicală modificată, funcție de opțiunea pacientei.

Chirurgia conservatoare și mastectomia radicală modificată au valoare egală în ceea ce privește supraviețuirea, controlul local fiind inferior cu circa 8-10% în cazul tratamentului conservator.

2.1.1.1.1. Tratamentul chirurgical conservator

În cazul pacienților care doresc un tratament conservator, însă acesta nu poate fi efectuat cu rezultat cosmetic bun, din cauza unui raport nefavorabil tumoră/sân (tumoră mare, sân mic), se recomandă medicului să indice tratamentul sistemic inițial (citostatic) neo-adjuvant.

Alegerea tipului de tratament local depinde de localizarea și dimensiunile tumorii primare, mărimea sânelui și de dorința pacientei de a i se păstra sau nu sânul.

Medicul trebuie să nu indice mai mult de 4 serii de chimioterapie. Remisia completă clinică și mamografică a tumorii face foarte dificilă practicarea unei intervenții conservatoare.

În cadrul chirurgiei conservatoare medicul trebuie să practice:

- excizia locală largă a tumorii ;
- verificarea marginilor de rezecție a tumorii;
- evidarea ganglionară a nivelelor axilare I și II.

Marginile de rezecție libere de tumoră reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local iar pentru stadializarea morfopatologică a axilei medicul anatomopatolog trebuie să examineze cel puțin ganglionii nivelului I. Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară și este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare.

Medicul trebuie să respecte contraindicațiile absolute ale chirurgiei conservatoare.

Contraindicațiile absolute sunt:

- existența a două sau mai multe tumori situate în cadrane diferite;
- prezența de micro-calcificări difuze cu aspect malign;
- iradierea regiunii pectorale în antecedentele personale, la o doză care cumulată cu doza post-operatorie necesară de 50 Gy ar duce la o doză totală inacceptabilă (>70 Gy);
- sarcina ;
- existența unor margini pozitive, ale piesei de excizie locală largă, în situația în care o nouă excizie ar compromite rezultatul cosmetic al intervenției și apar din imposibilitatea obținerii unui control local adecvat sau datorită contraindicațiilor radioterapiei.

Medicul trebuie să respecte contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare.

Contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare sunt:

- prezența mai multor tumori macroscopice în același cadran al sânelui ;
- prezența unor micro-calcificări cu semnificație incertă ;
- existența unui sân mare, cu ptoză de gradul III la care reproductibilitatea poziției pe masa de iradiere și omogenitatea dozei nu pot fi asigurate;
- existența unei colagenoze (de tipul sclerodermiei sau a lupusului eritematos).

Radioterapia nu este lipsită de efecte secundare alterează structura țesuturilor sânelui făcând mai dificil de interpretat o mamografie ulterioară și examinarea sânelui. Utilizarea ei exclude posibilitatea iradierii ulterioare și conservarea sânelui în cazul dezvoltării unui cancer metacron.

2.1.1.1.2. Indicațiile radioterapiei post-tratament conservator

În toate cazurile în care se practică tratament conservator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia sânelui (DT = 50 Gy/5săptămâni, cu supraimpresie de 16-18 Gy la nivelul patului tumoral). Radioterapia postoperatorie la nivelul sânelui operat este o componentă obligatorie a tratamentului conservator.

În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul trebuie să indice și radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari. Prezența metastazelor ganglionare reprezintă un factor prognostic negativ. În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice și radioterapie externă a ganglionilor mamari interni. Radioterapia postoperatorie reduce semnificativ mortalitatea prin cancer mamar dar s-a constatat o creștere a mortalității cardiovasculare, ceea ce a făcut ca în final supraviețuirea bolnavelor iradiate să fie cu numai,2% mai mare decât la cele neiradiate.

În cazul în care postoperator se constată între 1-3 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice și radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari și mamari interni. Iradierea ganglionilor supraclaviculari se recomandă atunci când este afectată și stația a doua ganglionară sau în caz de interesare ganglionară masivă. Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc.

În cazul în care postoperator se constată ganglioni axilari negativi, medicul trebuie să indice și radioterapie externă a ganglionilor mamari interni doar dacă:

- tumora are diametrul mai mare de 2 cm ;
- tumora este situată în cadrane interne sau central ;
- sunt prezente semne clinice sau imagistice de invazie a ganglionilor mamari interni.

Radioterapia excesivă la nivelul ganglionilor mamari interni poate determina afectare cordului. Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc.

2.1.1.1.3. Mastectomia radicală modificată

În mastectomia radicală modificată medicul trebuie să includă pe lângă excizia glandei mamare în totalitate și evidarea axilară de nivel I și II.

Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară și este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare. O axilă complet evidată, cu peste 10 ganglioni extirpați și sub 4 ganglioni invadați, fără interesarea stației a doua și fără extensie extracapsulară, nu va trebui iradiată.

Medicul trebuie să extirpe nivelul III ganglionar doar în cazul în care intra operator se evidențiază adenomegalii sugestive pentru metastaze. Limfadenectomia la nivelul stației a treia ganglionare este dificilă și implică riscuri mai mari (edemul brațului, anchiloză scapulo-humerală).

2.1.1.1.4. Indicațiile radioterapiei post-mastectomie radicală modificată

Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (perete toracic) post-mastectomie radicală în următoarele situații :

- tumoră mai mare decât 5 cm;
- mai mult de 3 ganglioni axilari pozitiv ;
- ganglion(i) axilar(i) pozitiv(i) dar cu efracție capsulară;
- margine de rezecție pozitivă;
- margine de rezecție la distanță mai mică de 1 mm față de tumoră.

Peretele toracic este locul cu cel mai mare risc de recidivă. Riscul de recidivă ganglionară regională variază cu diametrul tumorii primare, nr. Ggl. axilari pozitivi, și tipul disecției axilare folosite.

Există dovezi clare ca RT postmastectomie radicală modificată nu reduce numai recidivă loco-regională, dar crește și intervalul liber de boală și supraviețuire globală, chiar în condițiile CMT adjuvante sistemice.

Medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapie supraclaviculară post-mastectomie radicală în următoarele situații:

- minim un ganglion axilar pozitiv;
- ganglioni negativi dar tumoră cu diametrul mai mare de 5 cm sau margini pozitive.

În cele mai multe studii, recidiva ggl axilară sau supraclaviculară este rară după limfadenectomia stațiilor I și II, când ggl. sunt negativi sau 1-3 pozitivi.

Medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapie la nivelul ganglionilor mamari interni post-mastectomie radicală în cazul în care există minim un ganglion axilar pozitiv.

Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc.

2.1.1.1.5. Carcinomul ductal in situ (CDIS)

În cazul carcinomului ductal in situ (CDIS) medicul trebuie să indice și să practice tratamentul chirurgical prin excizie locală largă mamară, fără limfadenectomie axilară.

Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus (sub 4 %).

Medicul trebuie să asigure obligatoriu la practicarea exciziei locale largi, margini de rezecție libere de tumoră. Marginile de rezecție libere de tumoră reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local. În cazul CDIS cu leziune nonpalpabilă, medicul trebuie să practice chirurgia conservatoare după reperarea preoperatorie a zonei suspecte imagistic cu fire metalice tip harpon. Reperarea preoperatorie a zonei are o acuratețe mare (>90%), ajutând astfel la practicarea cu succes a intervenției chirurgicale conservatoare.

Medicul trebuie să indice asocierea radioterapiei mamară postoperatorii (în DT = 50 Gy pe o durată de 5 săptămâni). Asocierea radioterapiei reduce riscul recurențelor locale.

Medicul trebuie să nu indice radioterapia mamară post-operatorie în cazurile de carcinom ductal in situ (CDIS) cu tumoră unicentrică mai mică de 5 mm și grad G1. În aceste cazuri riscul de recidivă locală este scăzut.

Medicul trebuie să indice mastectomia (totală) simplă (MS) în următoarele situații:

- în cazurile de CDIS în care nu se poate ajunge la margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun;
- în cazul unor leziuni întinse pe două sau mai multe cadrane

Mastectomia este preferabilă în aceste cazuri pentru un control locoregional mai bun.

2.1.1.1.6. Carcinomul lobular in situ (CLIS)

În cazul unui carcinom lobular in situ (CLIS) medicul trebuie să indice:

- excizia locală largă fără limfadenectomie și
- urmărirea postoperatorie.

Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus. Urmărirea postoperatorie este necesară datorită riscului crescut de a dezvolta noi leziuni la nivelul aceluiași sân, contralateral sau la ambii sâni.

Medicul poate recomanda și tratament cu Tamoxifen pentru profilaxia carcinoamelor invazive.

CLIS reprezintă un risc crescut de a dezvolta ulterior un carcinom ductal invaziv. Riscul absolut de cancer de sân ipsilateral după CLIS este 17% după 5 ani. Tamoxifenum-ul reduce mult riscul apariției cancerului invaziv.

Post-operator în cazul CLIS, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie după intervenția chirurgicală conservatoare. Radioterapia postoperatorie la nivelul sânului operat este o componentă obligatorie a tratamentului conservator.

Se recomandă medicului să indice începerea radioterapiei postoperatorii imediat, atunci când plaga operatorie este cicatrizată. Radioterapia poate încetini procesul de vindecare.

2.1.1.2. Tratamente sistemice

2.1.1.2.1. Tratamentul citostatic/Polichimioterapie

Medicul trebuie să solicite medicului anatomopatolog ca examenul histopatologic al piesei să specifice:

- existența factorilor de risc pentru recidiva locală sau evoluție la distanță (vezi Tabel 1 anexa 4);
- prezența sau absența receptorilor hormonal.

Necesitatea tratamentului adjuvant, chimioterapie sau hormonoterapie este indicată de rezultatul examenului histopatologic.

Medicul trebuie să îndrume pacienta pentru chimioterapie în toate cazurile în care există metastaze ganglionare axilare.

Cel mai puternic factor de prognostic este interesarea ganglionară: cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare, cu atât crește riscul de recidivă locoregională și de evoluție la distanță.

Medicul poate indica diferite scheme de tratament citostatic în funcție de grupele de risc.

Medicul poate să îndrume pacienta pentru chimioterapie chiar dacă nu există metastaze ganglionare axilare, în funcție de grupul de risc în care se încadrează pacienta. Pacientele cu ganglioni neafecțați (N0), deși cu prognostic net favorabil, vor avea totuși o incidență a recidivei la distanță de aproximativ 20%.

Medicul trebuie să considere obligatorie chimioterapia în cazul pacientelor cu risc crescut.

Stabilirea conduitei terapeutice trebuie să se bazeze pe totalitatea factorilor prognostici și predictivi proprii cazului respectiv, identificați postoperator și preoperator. Factorii prognostici sunt caracteristici măsurabile ale pacientei, disponibili în momentul diagnosticului sau al intervenției chirurgicale, care în absența unui tratament adjuvant sunt asociați cu riscul de recidivă sau de deces, iar factorii predictivi sunt asociați cu răspunsul la diferite tratamente.

Singurii factori prognostici și predictivi cu valoare unanim recunoscută de Conferința de consens asupra tratamentului adjuvant al cancerului mamar a Institutului Național de Sănătate al SUA sunt: vârsta, dimensiunile tumorii primare, statusul histologic al ganglionilor axilari, tipul histologic, gradul de malignitate și statusul receptorilor hormonal.

Sunt considerate paciente cu risc crescut cele la care:

- dimensiunea tumorii > 2 cm
sau
- receptorii hormonal sunt negativi
sau
- gradul histologic 2 (în prezența alor factori de risc)
sau
- gradul histologic 3
sau

- vârsta < 35 de ani

Medicul poate să nu indice chimioterapia în cazul pacientelor cu risc intermediar.

Sunt considerate paciente cu risc intermediar cele la care:

- dimensiunea tumorii 1 – 2 cm;
- receptori hormonali pozitivi;
- grad histologic 1 – 2;
- vârsta 35 – 50 de ani;

Medicul trebuie să nu indice chimioterapie în cazul pacientelor la care sunt prezenți toți cei patru factori de risc scăzut.

Cei patru factori de risc scăzut sunt:

- dimensiunea tumorii <1 cm ;
- receptori hormonali pozitivi ;
- grad histologic 1 ;
- vârsta >50 de ani.

Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi în următoarele condiții:

- tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm ;
- boală microinvazivă ;
- tumoră cu dimensiunile cuprinse între 0,6 – 1 cm., G1, fără alți factori histologici negativi
- tumora cu dimensiuni sub 1 cm, tip tubular, coloid.

Dimensiunile reduse ale tumorii și gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală.

Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi în următoarele condiții:

- tumora cu dimensiunile cuprinse între 0,6-1cm., G 2-3, factori histologici negativi (invazie angiolimfatică, HER2/neu +++)
- tumora cu dimensiuni sub 1-2,9 cm. tip tubular, coloid

Gradingul histologic este un factor prognostic important.

Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori negativi în următoarele condiții:

- tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm
- boală microinvazivă
- tumoră cu dimensiuni sub 1 cm. tip tubular, coloid.

Dimensiunile reduse ale tumorii și gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală.

Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi dacă tumora are dimensiunile de 1 – 2,9 cm. și este de tip tubular, coloid. Tipurile histologice tubular și coloid sunt considerate a fi mai puțin agresive

2.1.1.2.2. Hormonoterapia

Medicul trebuie să indice tratamentul hormonal în toate cazurile de cancer mamar cu receptori pozitivi.

Tratamentul hormonal în cazul pacientelor diagnosticate cu tumori mamare cu receptori pozitivi are o eficiență semnificativă, obținându-se o scădere a progresiei bolii și o scădere a mortalității.

În cazul pacientelor cu cancer mamar aflate în premenopauză medicul poate indica ablație ovariană urmată de tratament cu antiestrogeni (Tamoxifenum).

În cazul pacientelor aflate în premenopauză, ablația ovariană elimină o sursă importantă de estrogeni endogeni.

În cazul pacientelor la care se practică ablația ovariană, medicul poate indica practicarea acesteia prin una din următoarele metode:

- chimică (analogi GnRH);

- chirurgicală (clasică/laparoscopică);
- radiologică.

Agoniștii de GnRH reprezintă o alternativă în cazul pacientelor ce nu acceptă intervenția chirurgicală, realizând o inhibare profundă a axului hipofizo-ovarian. Metoda radiologică de ablație a funcției ovariene se indică în cazuri excepționale.

În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul trebuie să indice ca primă linie de tratament Tamoxifenum.

Tamoxifenum-ul inhibă creșterea celulelor tumorale mamare prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici. Eficiența sa a fost dovedită de numeroase studii clinice, rămânând prima opțiune de tratament.

În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul poate să indice ca primă linie de tratament inhibitorii de aromatază.

Inhibitorii de aromatază scad conversia periferică a testosteronului și androstendionului în estriol și estronă, scăzând astfel nivelul estrogenilor circulanți, indiferent de originea lor (gonadală sau extragonadală).

În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, sau care au ajuns în postmenopauză după un tratament de 5 ani cu Tamoxifenum, medicul poate să indice pacientei continuarea tratamentului pentru încă 5 ani cu un inhibitor de aromatază

Celulele tumorale pot dezvolta fenomenul de rezistență secundară la Tamoxifenum, ceea ce poate necesita abordarea unei alte terapii hormonale.

2.1.2. Categoria cancerelor mamare inoperabile

Medicul trebuie să indice ca secvența terapeutică inițială să fie chimioterapia.

Încadrarea pacientelor în stadiul cancerului mamar inoperabil implică necesitatea unui tratament sistemic inițial, el fiind considerat un stadiu avansat de boală.

Medicul poate indica și hormonoterapie în funcție de statusul menopauzal și prezența receptorilor hormoni.

Hormonoterapia are efecte benefice în special în cazul pacientelor cu receptor hormoni pozitivi.

Medicul trebuie să reevalueze pacienta după 4 cicluri de chimioterapie (+/- hormonoterapie).

În unele cazuri răspunsul la terapia sistemică este favorabil și se poate practica tratament chirurgical.

În cazul în care la reevaluarea postchimioterapie se constată o regresie a tumorii primare medicul trebuie să indice:

- excizie locală largă + evidare axilară urmată de
- radioterapia externă a sânului (50 Gy/5 săptămâni)
- și
- radioterapia externă a regiunilor ganglionare (40 Gy)
- și apoi
- completarea chimioterapie până la 6 cicluri.

Practicarea tratamentului conservator este posibilă după terapia sistemică chiar și în cazul stadiilor avansate.

În cazul în care medicul constată o regresie a tumorii primare, el poate indica mastectomie radicală modificată + radioterapia externă postoperatorie a peretelui toracic și a regiunilor ganglionare.

Mastectomia radicală modificată reprezintă doar opțiune de tratament pentru că este mai frecvent însoțită de complicații (sângerare mai importantă, dehiscenta plăgii, efect cosmetic absent).

În cazurile stadializate inițial ca T4 medicul trebuie să indice o mastectomie radicală modificată (MRM).

În cazurile cu tumori de dimensiuni mari sau cu extensie la peretele toracic sau piele (T4) riscul de recidivă locală este mai mare.

În cazurile cu:

- risc de exulcerare ;
- răspuns parțial la chimioterapie
- boală staționară medicul trebuie să indice mastectomie simplă (MS).

Mastectomia radicală modificată sau mastectomia simplă, asigură un control local superior chirurgiei conservatoare, necesar în aceste cazuri.

În cazul:

- unui răspuns parțial la chimioterapie;
- unei boli staționare
sau
- unei boli evolutive
- medicul poate indica:
 - radioterapie exclusivă
sau
 - chimioterapie
sau
 - hormonoterapie de linia a doua

Chimioterapia (combinație mai agresivă) sau în unele cazuri completarea radioterapiei până la o doză totală de 45-50 Gy poate avea un efect favorabil în aceste cazuri. Hormonoterapia de linia a doua (inhibitorii selectivi de aromatază) are în unele cazuri efecte favorabile.

2.1.3. Categoria cancerelor mamare metastazate sau recidivate

2.1.3.1. Principii de tratament

Pentru cazurile care se prezintă inițial cu metastaze, fără nici un tratament anterior, medicul trebuie să aleagă decizia terapeutică funcție de:

- starea generală a bolnavei ;
- numărul și tipul localizărilor metastatice ;
- statusul receptorilor hormonalni la nivelul recidivelor tumorale.

Starea generală a bolnavei este exprimată prin indicele de performanță (vezi Anexa 4 Tabel 11.)

Numărul și tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil decât cele viscerale, ca și localizările unice versus multiple.

Tratamentul recidivelor bolii depinde de localizarea lor (locală, regională sau la distanță), de intervalul liber și de tratamentul inițial. Ca regulă, fiecare recidivă indică un proces sistemic și întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general. Opinia radioterapeutului este obligatorie.

Medicul trebuie să considere că principalul obiectiv al tratamentului este ameliorarea calității vieții bolnavei.

Deoarece fiecare recidivă indică un proces sistemic, prognosticul acestor paciente este în general rezervat, supraviețuirea fiind redusă.

Medicul trebuie să indice hormonoterapia ca tratament de elecție.

Scopul acestui tratament este prelungire supraviețuirii fără boală și scăderea riscului de cancer controlateral.

Medicul poate indica asocierea chimioterapiei cu hormonoterapia.

În special în cazul recidivelor precoce, acestea pot fi considerate ca fiind o dovadă a rezistenței bolii la chimioterapie și/sau hormonoterapie prin prezența unor clone celulare rezistente, prezente de la început și care au început să prolifereze la un moment dat.

Medicul trebuie să indice mastectomia simplă pentru tratamentul recidivei locale apărute după tratament conservator.

Studiile existente nu arată o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung între mastectomia "de salvare" în comparație cu reexciziile repetate.

Mastectomia este însă întotdeauna indicată atunci când este suspectată multicentricitatea.

Medicul poate indica practicarea unei noi sectorectomii dacă pacienta solicită conservarea sânului.

În cazurile în care recidiva locală este asociată cu metastaze la distanță, prognosticul nu mai este influențat de terapia locală, mutilantă, motiv pentru care operațiile radicale pot fi evitate.

Medicul trebuie să îi explice pacientei riscul mai mare de recidivă în cazul conservării sânului.

Opțional se poate face din nou o excizie locală largă, însă rata de noi recidive locale este mare și pacienta trebuie să își asume acest risc.

Medicul trebuie să excizeze în țesut sănătos recidivele locale după MRM. Obținerea marginilor negative este esențială pentru controlul local.

Medicul trebuie să indice post-operator radioterapia externă a peretelui toracic în cazul în care aceasta nu a fost efectuată la tratamentul inițial.

Dacă tratamentul primar de conservare a sânului a inclus și iradierea postoperatorie, repetarea acesteia este posibilă doar după câțiva ani (în medie 5 ani), altfel rata complicațiilor datorate iradierii este inacceptabil de mare.

În cazurile în care se poate aplica tratament chirurgical se recomandă medicului:

- să extirpe pe cât posibil recidivele ganglionare regionale apoi
- să indice radioterapia externă a ariilor regionale ganglionare interesate dacă acest tratament nu a fost efectuat inițial.

Radioterapia contribuie la scăderea ratei de recidivă locală însă poate fi aplicată doar după un interval de timp suficient de lung (în medie 5 ani) de la tratamentul inițial.

2.1.3.2. Tratamentul sistemic al bolii metastatice

Medicul trebuie să considere că tratamentul sistemic al bolii metastatice depinde de statusul receptorilor estrogenici și de tipul de metastaze.

Numărul și tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil decât cele viscerale, ca și localizările unice versus multiple.

Fiecare recidivă indică un proces sistemic și întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general.

2.1.3.2.1. Pentru cazurile cu RE/RP pozitivi, determinări secundare numai osoase/țesuturi moi sau determinări secundare viscerale asimptomatice.

Medicul trebuie să indice Hormonoterapie de linia a doua (inhibitori de aromatază), dacă pacienta a efectuat tratament antiestrogenic cu durată de sub un an (indiferent dacă pacienta este în pre/post-menopauză).

Apariția recidivelor la un interval mai mic de un an de la începerea tratamentului antiestrogenic necesită aplicarea unui tratament mai eficient.

În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul trebuie să indice inhibitori de aromatază, dacă pacienta:

- nu a efectuat tratament antiestrogenic
- sau
- a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă.

Inhibitorii de aromatază sunt considerați superiori ca tratament în cazul pacientelor aflate în postmenopauză, cu determinări secundare metastatice, față de Tamoxifenum.

În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul poate indica antiestrogeni dacă pacienta:

- nu a efectuat tratament antiestrogenic
- sau
- a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă.

Metastazele au în general receptori hormonali ca și tumora primară.

În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul trebuie să indice antiestrogeni dacă pacienta:

- nu a efectuat tratament antiestrogenic
- sau
- a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă

Tamoxifenumul inhibă creșterea celulelor metastatice prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici.

În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul poate indica și inhibiția funcției ovariene dacă pacienta:

- nu a efectuat tratament antiestrogenic sau
- a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă.

Terapia combinată este preferată pentru că s-a constatat o rată de răspuns mai bună la tratament, scăderea semnificativă a progresiei bolii și deci scăderea mortalității prin cancer de sân.

Asocierea GnRH nu determină efecte secundare mai accentuate.

Medicul trebuie:

- să indice întreruperea tratamentului hormonal și
- să indice chimioterapie în următoarele circumstanțe:
 - progresia bolii;
 - în absența beneficiului clinic după 3 luni;
 - apariția metastazelor viscerale;

În aceste cazuri este necesar un tratament mai agresiv, chimioterapia acționând la nivelul metastazelor viscerale.

În cazurile cu metastaze osoase medicul trebuie să indice administrarea unor inhibitori de osteoclaste (bisfosfonați) în asociere cu calcium și Ergocalciferolum (vitamina D2).

Bisfosfonații previn sau întârzie apariția complicațiilor osoase la pacientele cu metastaze osoase, au efect antialgic și citotoxic asupra celulelor tumorale.

2.1.3.2.2. Pentru cazurile cu RE/RP negativi, determinări secundare viscerale simptomatice sau hormono-refractare.

În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice administrarea Trastuzumab.

Identificarea supraexpresiei tumorale a genei HER2 are un rol esențial în identificarea pacientelor care pot beneficia de tratament cu anticorpi monoclonali anti HER2 de tip Trastuzumab. În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul poate indica și chimioterapie. Există studii retrospective care sugerează că supraexpresia oncogenei HER2 poate constitui un factor predictiv al răspunsului la chimioterapie. S-a constatat o prelungire semnificativă a intervalului liber de boală și o prelungire a supraviețuirii în cazul pacientelor cu supraexpresia HER2 cărora li s-au administrat scheme de tratament bazate pe antracicline. În cazul în care nu există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice doar chimioterapie. Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti HER2 de tip Trastuzumab în aceste cazuri nu are efect.

Dacă după 3 serii de chimioterapie nu există răspuns sau statusul de performanță ECOG (vezi Anexa 4, Tabel 12) este peste 3, medicul trebuie să indice doar tratament simptomatic.

În aceste cazuri efortul terapeutic se concentrează doar asupra îmbunătățirii calității vieții.

2.2. Cancerul mamar în timpul sarcinii și în postpartum

Medicul trebuie să adapteze conduita terapeutică în funcție de vârsta sarcinii și de solicitarea exprimată în scris de pacientă, după consilierea sa.

Abordarea medicală a gravidei cu cancer de sân implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei și cu echipa medicală implicată în îngrijirea ei.

Pentru tratamentul cancerului mamar din timpul sarcinii medicul trebuie să obțină consimțământul informat al pacientei.

Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina.

2.2.1. Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului I

În cazurile în care neoplasmul de sân este diagnosticat în primul trimestru de sarcină, se recomandă ca medicul să indice avortul terapeutic. Avortul terapeutic se recomandă în special dacă există riscul afectării produsului de concepție secundar tratamentelor propuse (citostatic și iradiant).

După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleași principii terapeutice ca la femeia negravidă, pentru tratamentul cancerului mamar. Tratamentul cancerului de sân trebuie să adere la aceleași criterii și nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii.

Medicul trebuie să nu indice chimioterapie în trimestrul I de sarcină, dacă pacienta dorește păstrarea sarcinii.

Administrarea chimioterapiei în primul trimestru de sarcină se asociază cu o incidență crescută de moarte fetală in utero și de malformații congenitale.

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

Dacă neoplasmul mamar este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, se recomandă ca medicul să indice chimioterapie urmată de tratament chirurgical. Agenții chimioterapeutici utilizați curent în tratamentul inițial al pacientelor cu cancer de sân sunt relativ siguri (clasa D după FDA) atunci când sunt administrați în trimestrul II și III de sarcină.

Pentru cazurile de cancer de sân diagnosticate în timpul sarcinii, medicul trebuie să indice mastectomia radicală modificată (MRM).

Mastectomia radicală modificată are avantajul că în majoritatea cazurilor nu necesită radioterapie ulterioară, dăunătoare fătului.

Medicul poate indica în cazuri bine individualizate tratamentul conservator. Tratamentul conservator poate fi o opțiune în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân la sfârșitul trimestrului II sau începutul trimestrului III de sarcină, când radioterapia poate fi amânată până după naștere. Efectul cosmetic al tratamentului conservator la gravide este scăzut datorită modificărilor arhitecturale fiziologice ce apar în sarcină.

Medicul trebuie să indice ca radioterapia să fie utilizată doar după naștere. Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important.

2.3. Sarcina după cancer mamar

Se recomandă ca medicul să indice o perioadă de așteptare de 2,5-3 ani de la terminarea terapiei, înaintea permițerii unei sarcini.

Majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratament.

Sarcina nu se recomandă pe durata tratamentului cu Tamoxifenum datorită posibilelor efecte teratogene.

În cazul pacientelor tratate pentru cancer de sân, contracepția hormonală este contraindicată, recomandându-se în general metode tip "barieră".

2.4. Cancerul mamar ocult cu debut axilar

În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să precizeze diagnosticul prin practicarea biopsiei ganglionare axilare.

În fața unei adenopatii axilare atitudinea corectă vizează depistarea etiologiei maligne a acesteia.

În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să excludă alte posibile tumori primare care pot da metastaze axilare.

Tumorile localizate la nivel tiroidian, pulmonar, gastric, pancreatic și colorectal pot determina metastaze axilare cu histologie asemănătoare.

Pentru evidențierea tumorii mamare medicul poate indica:

- mamografie bilaterală față și profil;
- ecografie mamară;
- tomografie computerizată;
- rezonanță magnetică nucleară

Deși există numeroase cauze ale adenopatiei axilare (limfoame, adenocarcinoame, cauze inflamatorii) sânul trebuie explorat înaintea altor organe.

În cazul în care se identifică tumora primară, medicul trebuie să indice același tratament ca în cazul cancerului mamar operabil.

Identificarea tumorii primare reprezintă primul pas în stabilirea conduitei terapeutice.

În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată, medicul trebuie să indice:

- practicarea mastectomiei radicale modificate
- sau
- să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia externă a întregului sân (DT = 50-55 Gy).

Leziunile pot fi infraclinice, însă plurifocale, sau multicentrice, ceea ce justifică practicarea mastectomiei radicale modificate.

Radioterapia poate fi o alternativă la tratamentul chirurgical, oferind rezultate asemănătoare mastectomiei în ceea ce privește supraviețuirea.

În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapia axilei (DT = 50-55Gy).

Rolul radioterapiei axilare în cancerul mamar ocult cu debut axilar este de a micșora rata metastazelor la distanță.

Medicul trebuie să indice tratamentul sistemic conform recomandărilor din stadiului IIB.

Tumorile oculte clinic dar cu adenopatie axilară prezentă se încadrează în stadiul T1 N1- 2M0.

2.5. Boala Paget a sânelui

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine în boala Paget se recomandă medicului să practice examen citologic și/sau examen histopatologic (biopsie mamelonară).

Diagnosticul pozitiv al bolii Paget este histopatologic, prin evidențierea celulelor Paget. Produsul biologic ideal trebuie să furnizeze anatomopatologului material vizând atât canalele galactofore cât și epidermul.

În cazul în care pacienta nu dorește conservarea sânelui, medicul trebuie să practice mastectomie simplă.

Mastectomia simplă este cea mai folosită tehnică, limfadenectomia axilară nefiind necesară.

În cazul în care pacienta dorește conservarea sânului, pentru tratamentul bolii Paget, medicul trebuie să practice o excizie largă a cadranelor central asociată cu radioterapia postoperatorie.

Radioterapia postoperatorie crește eficacitatea intervenției conservatoare, scăzând rata de recidivă locală (de la 40% la 11%). În prezența unei componente invazive, medicul trebuie să practice și limfadenectomia axilară (nivel I și II). Prezența unei componente invazive reprezintă un risc crescut de afectare a ganglionilor axilari.

3. URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Medicul trebuie să urmărească bolnavele tratate pentru cancer mamar prin examen clinic și mamografic. Examenul clinic și mamografic permit identificarea unor posibile recidive locale. În cazul unei simptomatologii suspecte pentru metastazela distanță (semnalată de obicei de bolnavă), medicul trebuie să indice și alte metode de investigare. Posibila prezență a metastazelor la distanța trebuie investigată în vederea instituirii tratamentului adecvat. Medicul trebuie să indice ca examinări de rutină:

- Hemoleucograma;
- fosfataza alcalină;
- mamografie la 6 luni după încheierea tratamentului inițial și apoi anual;
- radioscopie pulmonară anual;
- ecografie de abdomen superior anual;
- examen ginecologic anual.

Aceste investigații se recomandă pentru depistarea celor mai frecvente localizări metastatice (sân operat/contralateral, osoase, pulmonare, hepatice).

Examinarea ginecologică este obligatorie în special în cazul pacientelor aflate sub tratament cu Tamoxifenum.

Medicul trebuie să indice control prin examen clinic astfel:

- în primul an la intervale de 3 luni ;
- în al doilea an la intervale de 6 luni;
- începând cu al 3 -lea an, la intervale anuale.

Majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratamentul primar.

Se recomandă medicului să nu indice determinarea CA15 – 3 și ACE ca examinări de rutină. CA15 - 3 și ACE au semnificație limitată.

4. ASPECTE ADMINISTRATIVE

Pentru tratamentul cancerului mamar medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog) și anatomopatolog. Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer mamar pre sau posttratament către consiliere psihologică (în cadrul spitalului sau extern).

Tratamentul chirurgical al pacientele diagnosticate cu cancer mamar trebuie efectuat numai de medicul ginecolog /chirurg generalist cu supraspecializare în oncologie.

Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân trebuie să aibă un laborator anatomo - patologic funcțional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure:

- examen extemporaneu al piesei tumorale;
- examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor
- imunohistochimie.

În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea radioterapiei/chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume

pacienta către un alt spital cu dotarea necesară, și cu care spitalul trimitător are contract.

ANEXE

15.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

15.2. Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

15.3. Tabele

Tabel I: Factori de risc histopatologici și clinici pentru recidiva locală sau evoluție la distanță

Tabel II: Grupe de risc pentru recidivă la distanță în cancerul mamar N+

Tabel III: Grupe de risc pentru recidivă la distanță în cancerul mamar N0

Tabel IV: Indicațiile chimioterapiei pentru cazurile N0

Tabel V: Tratamentul hormonal

Tabel VI: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori negativi

Tabel VII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori pozitivi

Tabel VIII: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori negativi

Tabel IX: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori pozitivi

Tabel X: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfonați

Tabel XII: Statusul de performanță conform ECOG

Tabel XIII: Gradingul tumoral

15.4. Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar și menționate în ghid

15.2. Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

TUMORA PRIMARĂ (T)	
Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
To	Fără evidența tumorii primare
Tis	Carcinom in situ
Tis (CDIS)	Carcinom ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinom lobular in situ
Tis (Paget)	Boala Paget a mamelonului fără tumoră
	Notă: Boala Paget asociată cu tumoră este clasificată în funcție de dimensiunea tumorii
T1	Tumoră ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune
T1mic	Microinvazie > 0,1 cm în cea mai mare dimensiune
T1a	Tumoră > 0,1 cm, dar nu > 0,5 cm în cea mai mare dimensiune
T1b	Tumoră > 0,5 cm, dar nu > 1 cm în cea mai mare dimensiune
T1c	Tumoră > 1 cm, dar nu > 2 cm în cea mai mare dimensiune

T2	Tumoră > 2 cm, dar nu > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T3	Tumoră > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T4	Tumoră de orice dimensiune cu extensie directă la: (a) peretele toracic sau (b) piele, respectând însă numai descrierea care urmează
T4a	Extensia la torace nu include mușchiul pectoral
T4b	Edem (inclusiv pielea "de portocală") sau ulcerarea pielii sau noduli de permeație limitați la nivelul aceluiași sân
T4c	Ca în T4a și T4b
	Carcinom inflamator
GANGLIONII LIMFATICI REGIONALI(N)	
Nx	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. Extirpați anterior)
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali mobili
N2	Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixați sau bloc adenopatic, sau în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în absența unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
N2a	Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixați la alte structuri sau bloc adenopatic
N2b	Metastaze numai în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* și în absența unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
N3	Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali, sau în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* și în prezența metastazelor în ganglionii limfatici axilari evidenți clinic; sau metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari sau mamari interni
N3a	Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari

	ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
N3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
N3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL1 (pN)**)	
pN	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. extirpați anterior sau neexcizați pentru studiul anatomopatologic)
pN(0)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, fără examinări adiționale pentru celule tumorale izolate*
pN(O)(i-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC negativă
pN(O)(i+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC pozitivă, fără grupări IHC > 0,2 mm
pN(O)(mol-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare negative (RT-PCR)
pN(O)(mol+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare pozitive(RT-PCR)
pN1mic	Micrometastaze (>0,2 mm, nici una > 2,0 mm)
pN1	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari și/sau în ganglioni mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***)
pN1a	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari
pN1b	Metastaze în ganglionii mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***)
pN1c	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari și în ganglionii limfatici mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic****)
PN2	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici mamari interni evidenți clinic*) în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari

pN2a	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm)
pN2b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni evidenți clinic*) în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari
PN3	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici subclaviculari, sau în ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic*) în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari cu metastaze microscopice în ganglionii mamari interni clinic negativi; sau în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
pN3a	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm), sau metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari
pN3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari și mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă dar fără evidență clinică***)
pN3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
METASTAZE LA DISTANȚĂ (M)	
Mx	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță
<p>Notă: Folosită cu permisiunea American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, IL. Sursa originală a acestui material este AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) publicat de Springer-Verlag New York, www.springer-ny.com</p> <p>Abrevieri: IHC, imunohistochimie; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction "Evidenți clinic": detectați prin investigații imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau examenul clinic.</p> <p>"Clasificarea se bazează pe limfadenectomia axilară cu sau fără biopsia ganglionului sentinelă. Clasificarea bazată numai pe biopsia ganglionului sentinelă fără limfadenectomie axilară de completare se notează (sn) semnificând "ganglion sentinelă" (ex. pNO(i+)(sn)).</p> <p>"Celulele tumorale izolate sunt definite drept celule tumorale solitare sau celule mici grupate nu mai mari de 0.2 mm, de obicei detectate prin IHC sau</p>	

metode metode moleculare dar care ar putea fi verificate prin colorație HE. în mod obișnuit celulele tumorale izolate nu fac dovada unei activități metastatice (ex. proliferare sau reacție stromală) " "Fără evidență clinică": nedetectate prin studii imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau examen clinic 3 Dacă sunt asociați cu mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi, ganglionii mamari interni sunt clasificați pN3b, pentru a reflecta o răspândire tumorală crescută.

15.3. Tabele

Tabel I: Factori de risc histopatologici și clinici pentru recidiva locală sau evoluție la distanță

Factori histologici de risc pentru recidiva locală	Factori histologici de risc pentru recidiva la distanță
- tumoră > 5cm diametru	- tumoră > 2cm
- tumori multicentrice	- invazie vasculară
- invazie în țesutul mamar peritumoral	- G 2/3 de malignitate
- invazie microscopică cutanată/mamelonară	- N+
- margini de rezecție pozitive	- receptori hormonal negativi
- componentă intraductală extensivă	
- G 2/3 de malignitate	
- 4N+	
Factori clinici de risc pentru recidiva locală sau evoluție la distanță	
- vârsta < 35 ani	
- incertitudini asupra corectitudinii bilanțului inițial a examenului histopatologic sau calității intervenției	

Tabel II: Grupe de risc pentru recidivă la distanță în cancerul mamar N+

Risc	Nr. ganglioni invadați	Tip chimioterapie
- Scăzut	1-3	CMF
- Intermediar	4-9	Antracicline (combinații diverse: AC/EC, FAC/FEC)
- Ridicat	>10	Antracicline => CMF Modalități noi de administrare: Dose density

Tabel III: Grupe de risc pentru recidivă la distanță în cancerul mamar N(0)

Factor de risc	Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
- Dimensiunea tumorii (cm)	<1	1-2	>2
- Receptori hormonali	pozitivi	pozitivi	negativi
- Grad histologic	1	1-2	2-3
- Vârsta (ani)	>50	35-50	<35

Tabel IV: Indicațiile chimioterapiei pentru cazurile N(0)

N(0), RE+	N(0), RE-
PCT adjuvantă nu este recomandată:	PCT adjuvantă nu este recomandată:
- T < 0.5 cm, boală microinvazivă - T 0.6 - 1 cm, G1, fără alți factori histologici negativi - T < 1 cm, tubular, coloid	- T < 0.5 cm boală microinvazivă - T < 1 cm, tubular, coloid
PCT adjuvantă se ia în considerare:	PCT adjuvantă se ia în considerare:
- T 0.6 - 1 cm, G2-3, factori histologici negativi (invazie angiolimfatică, HER2/neu +++) - T 1 - 2.9 cm, tubular, coloid	- T 0.6 - 1 cm - T 1 - 2.9 cm, tubular, coloid

Tabel V: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Scheme de chimioterapie adjuvantă				
Schemă/Compus	mg/m ²	Administrare	Ziua	Interval (zile)
1. CMF(a): intensitate ridicată				
- Ciclofosamidum- CTX	600	i.v.	1+8	28
- Metothrexatum-MTX	40	i.v.	1+8	28
- 5-Fluorouracilum-5FU	600	i.v.	1+8	28
2. CMF(b): intensitate redusă				
- CTX	600	i.v.	1	21
- MTX	40	i.v.	1	21
- 5FU	600	i.v.	1	21
3. Antraciline: FEC				
- 5FU	600	i.v.	1	21

- Epidoxorubicinum-E	75-100	i.v.	1	21	
- CTX	600	i.v.	1	21	
4. EC					
- E	60-100	i.v.	1	21	
- CTX	600	i.v.	1		
5. Intensifica- re: E(A)=>CMF					
- E(A)	60-100 (75)	i.v.	1	21	
- CMF (1 sau 2)		i.v.	4 3 cicluri	cicluri sau	

Tabel VI: Tratamentul hormonal

Compus	mg	Ziua	Interval/durată
Premenopauză:			
- Analog LH RH	3,6	1	28 zile/2 ani
- Tamoxifenum	20	zilnic	5 ani
Postmenopauză:			
- Inhibitori de aromatază	*	*	*
- Tamoxifenum	20	zilnic	5 ani

Hormonoterapia - postmenopauză

Compus	Doza
Inhibitori de aromatază	
- Anastrozolum	1 mg p.o. zilnic
- Letrozolum	2.5 mg p.o. zilnic
- Exemestantum	25 mg p.o. zilnic
Antiestrogeni "puri"	
- Fulvestrant	250 mg i.m. lunar
MSRE (Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici)	

- Tamoxifenum	20 mg p.o. zilnic
- Toremifenum	60 mg p.o. zilnic
Progestative	
- Megestrolum acetat	40 mg p.o. zilnic
Androgeni	
- Fluoxymesteronum	10-40 mg p.o. zilnic
Diethylstilbestrol	15 mg zilnic

Hormonoterapia - premenopauză

Compus	Doza
Analogi LH RH	
- Goserelinum	3.6 mg s.c. la 28 zile, 10.8 mg s.c. la 12 săptămâni.
- Leuprorelinum	3.75 mg s.c. la 28 zile, 11.25 mg s.c. la 3 luni
MSRE (Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici)	
- Tamoxifenum	20 mg p.o. zilnic
- Toremifenum	60 mg p.o. zilnic
Progestative	
- Megestrolum acetat	40 mg p.o. zilnic
Androgeni	
- Fluoxymesteronum	10-40 mg p.o. zilnic

Tabel VII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonalni negativi

Caracteristici	Indicații
- N(0) - risc scăzut	- fără tratament
- N(0) - risc intermediar și ridicat	- CMF 1 sau 2 - EC x 4 - FEC x 4
- 1-3N+ - CMF	- EC x 4 - FEC x 4
- > 4N+	- EC sau FEC x 6

	- E(A) => CMF	
--	---------------	--

Tabel VIII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonali pozitivi

Caracteristici	Indicații
- N(0) - risc scăzut	- Tamoxifenum
- N(0) - risc intermediar și ridicat	- CMF + Tamoxifenum - EC x 4 - FEC x 4
- 1-3N+	- CMF+ Tamoxifenum - EC x 4+ Tamoxifenum - FEC x 4+ Tamoxifenum
- > 4N+	- EC sau FEC x 6+ Tamoxifenum - E(A) => CMF+ Tamoxifenum

Tabel IX: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali negativi

Caracteristici	Indicații
- N(0) - risc scăzut	- fără tratament sistemic
- N(0) - risc intermediar și ridicat	- CMF
- 1-3N+	- CMF
- > 4N+	- EC sau FEC x 6 - E(A) => CMF

Tabel X: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali pozitivi

Caracteristici	Indicații
- N(0)	- Tamoxifenum
- 1-3N+ - FEC+ Tamoxifenum	- CMF+ Tamoxifenum
- > 4N+	- EC sau E(A) => CMF

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfonați

Compus	Doză
- Acidum clodronicum	- p.o. 1600 mg/zi, - i.v. 1500 mg la 21 zile
- Acidum Pamidronicum	- 90 mg i.v. la 21 de zile
- Acidum Zoledronicum	- 4 mg i.v. la 28 de zile

- Acidum Ibandronicum	- în curs de aprobare pentru utilizare în România
-----------------------	--

Tabel XII: Statusul de performanță conform ECOG [Eastern cooperative oncology group (ECOG, Zubrod) performance scale]

Valoare	Caracteristici
0	Nu sunt prezente nici un fel de modificări ale capacității de activitate
1	Pacienta este capabilă să își îndeplinească activitățile zilnice și activități cu grad mediu de dificultate
2	Pacienta este capabilă de autoîngrijire dar nu poate îndeplini alte activități. Pacienta este validă (în ortostatism) mai mult de 50% din timpul zilei.
3	Pacienta este capabilă de autoîngrijire parțială. Pacienta își petrece mai mult de 50 % din activitatea zilnică în pat
4	Pacienta necesită asistență pentru autoîngrijire, fiind în permanență reținută la pat

Tabel XIII: Gradingul tumoral

Gx: Gradul nu poate fi stabilit

G1: Bine diferențiat

G2: Moderat diferențiat

G3: Slab diferențiat

G4: Nediferențiat

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar și menționate în ghid

Numele medicamentului	TRASTUZUMABUM
Indicații	Anticorp monoclonal cu indicație în tratamentul cancerului mamar metastazat, ca tratament adjuvant în cazul tumorilor cu supraexpresie a genei HER2
Doza pentru adulți	Doza de încărcare: 4 mg/kg în perfuzie timp de 90 de min. Doza de întreținere: 2 mg/kg timp de 90 de min. săptămânal
Contraindicații	Hipersensibilitate la Trastuzumabum
Interacțiuni	În combinație cu antraciclinele poate accentua insuficiența cardiacă.
Sarcină	Clasa B
Atenție	Necesită monitorizare cardiacă pe durata administrării

	perfuziei.
Reacții adverse	Febră, frison, cefalee, insomnie, vertij, rush eczematiform, greață, diaree, vărsături, dureri abdominale, anorexie, slăbiciune musculară, tuse, dispnee, edeme periferice, tahicardie, depresie
Numele medicamentului	TAMOXIFENUM
Indicații	Antiestrogen selectiv indicat în tratamentul cancerului de sân
Doza pentru adulți	20-40 mg/zi Dozele mai mari de 20 mg, trebuie fracționate în două prize.
Contraindicații	Sarcină și alăptare
Interacțiuni	Precauție atunci când se asociază cu agenți citotoxici sau anticoagulante de tip cumarinic.
Sarcină	Clasa D
Atenție	Orice pacientă care raportează sângerare vaginală anormală în timpul tratamentului trebuie investigată prompt.
Reacții adverse	Metrorații, secreție vaginală abundentă și prurit vulvar, hiperplazie endometrială, endometrioză, creșterea dimensiunilor fibroamelor uterine, chisturi ovariene, valuri de căldură, edeme periferice, modificări ale dispoziției, depresie, reacții cutanate eritematoase, retenție hidrică, tulburări de vedere, greață, scădere ponderală, accidente tromboembolice, insomnie, vertij, cefalee, alopecie, modificări ale enzimelor hepatice

Abrevieri

A	Doxorubicinum
AC	Cură cu Doxorubicinum și Ciclofosamidum
ACE	Antigen carcinoembrionar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
C	Ciclofosamidum
CA 15-3	Antigen carcinoembrionar 15-3
cca	circa
CDIS	Carcinomul ductal in situ
CLIS	Carcinomul lobular in situ
cm	Centimetri
CMF	Cură cu Ciclofosamidum, Methotrexatum, 5- Fluorouracilum
CMT	Chimioterapie
cTNM	Stadializare clinică TNM
DT	Doza totală

E Epirubicinum
 E(A) Epirubicinum sau (Doxorubicinum)
 EC Cură cu Epirubicinum și Ciclofosfamidum
 ECOG Eastern cooperative oncology group (Grupul Estic de cooperare oncologică)
 FAC Cură cu 5- Fluorouracilum și Doxorubicinum
 FDA Food and Drug Agency (Agenția Americană pentru controlul alimentelor și medicamentelor)
 FEC Cură cu 5- Fluorouracilum, Epirubicinum, Doxorubicinum
 ggl Ganglion(i)
 GnRH Gonadotropin Releasing Hormon (Hormon eliberator de gonadotropine)
 Gy Gray
 HE Hematoxilineozină
 HER2/neu Oncogena cunoscută și sub denumirea de NEU, ERBB-2, HER-2, HER2, și c-erb-B2
 IHC Imunohistochimie
 i.v. Intravenos
 Kg Kilogram
 LHRH Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormon eliberator de hormon luteinizant)
 mg Miligrame
 mic Microinvazie
 min Minute
 mm Milimetri
 mol Moleculare
 MRM Mastectomie radicală modificată
 MS Mastectomie simplă
 MSRE Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici
 Nr. număr
 OMS Organizația Mondială a Sănătății
 ONU Organizația Națiunilor Unite
 PCT Polichimioterapie
 p.o. Per os
 pTNM Stadializare histopatologică (postterapeutică) TNM
 RE Receptori estrogenici
 RP Receptori progesteronici
 RT Radioterapie
 RT-PCR Reverse Transcriptase Polimerase Chain Reaction (Reacția de Polimerizare în lanț a Revers Transcriptazei)
 s.c. Subcutanat
 TNM Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază
 UNFPA United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)
