



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

CANCERUL GLANDEI MAMARE

**Protocol clinic național
(ediția IV)**

PCN - 102

Chișinău, 2026

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 30.06.2025, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al RM nr. 72 din 22.01.2026
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul glandei mamare”, ediția IV**

CUPRINS

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	5
A. PARTEA INTRODUCIVĂ.....	7
A.1. Diagnosticul maladiei.....	7
A.2. Codul bolii (CIM 10) și codurile topografice ICD-O-3.....	7
A.3. Utilizatorii protocolului.....	7
A.4. Obiectivele protocolului.....	7
A.5. Elaborat.....	7
A.6. Revizuit.....	7
A.7. Următoarea revizuire.....	7
A.8. Grupul de autori. Recenzenții. Structurile care au examinat, avizat și aprobat protocolul	8
A.9. Definițiile folosite în document.....	9
A.10. Informația epidemiologică.....	9
B. PARTEA GENERALĂ.....	10
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional, specialist raional)	12
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (instituție specializată).....	13
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	16
C. 1. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor.....	19
C.2.1. Clasificarea cancerului glandei mamare.....	19
C.2.2. Caracteristicile imuno-histologice ale CGM.....	24
C.2.3. Factori de risc.....	28
C.2.4. Depistarea precoce a CGM.....	29
C.2.5. Conduita pacientului cu CGM.....	31
C.2.5.1. Anamneza.....	32
C.2.5.2. Examenul fizic al glandelor mamare.....	32
C.2.5.3. Manifestările clinice în CGM.....	33
C.2.5.4. Investigațiile paraclinice de laborator în diagnosticul CGM.....	34
C.2.5.5. Investigațiile instrumentale în diagnosticul CGM.....	34
C.2.5.6. Procedura de marcaj tumoral cu ac-cârlig (harpon) și clipse metalice.....	35
C.2.5.7. Principiile detectării și efectuării biopsiei ganglionilor santinelă.....	36
C.2.5.8. Diagnosticul diferențial al cancerului mamar.....	37
C.2.5.9. Criterii de spitalizare.....	38
C.2.5.10. Principii generale de tratament.....	38
C.2.5.11. Strategia terapeutică în funcție de stadiul maladiei.....	40
C.2.5.12. Principiile tratamentului chirurgical în CGM.....	41
C.2.5.13. Intervenția chirurgicală în CGM.....	41
C.2.5.14. Radioterapia cancerului glandei mamare.....	47
C.2.5.15. Tratamentul medicamentos în CGM.....	49
C.2.6. Complicațiile după diferite tipuri de tratament.....	63
C.2.6.1. Cancerul mamar în timpul sarcinii și postpartum.....	63
C.2.6.2. Tratamentul cancerului mamar la bărbați.....	65
C.2.6.3. Reabilitarea pacienților cu CGM.....	65
C.2.6.4. Asistența psihologică în CGM.....	66
C.2.6.5. Îngrijirea paliativă în CGM.....	66
C.2.6.6. Supravegherea pacienților cu CGM.....	66

D. Resurse umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului.....	69
E. Indicatorii de monitorizare a implementării protocolului.....	72
ANEXE.....	74
<i>Anexa 1. Ghidul pacientului cu CGM.....</i>	<i>74</i>
<i>Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru Protocolul Clinic Național „Cancerul glandei mamare”.....</i>	<i>77</i>
<i>Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare.....</i>	<i>78</i>
<i>Anexa 4. Tehnica autoexaminării glandelor mamare.....</i>	<i>79</i>
BIBLIOGRAFIE.....	80

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

CGM	Cancerul glandei mamare
GM	Glanda mamară
RE	Receptor de estrogen
MFC	Maladia fibro-chistică
MMG	Mamografie
HT	Hormonoterapie
USG	Ultrasonografie
ChT	Chimioterapie
RT	Radioterapie
TC	Tomografie computerizată
IRM	Imagistica prin Rezonanța Magnetică
ABUS	Automated breast Ultrasound Sistem
PChT	Polichimioterapie
IHC	Imunohistochimie
ISH	Hibridizare in situ
FISH	Hibridizare fluorescentă in situ
CISH	Hibridizare in situ cromogenă
RP	Receptor de progesteron
CDIS	Carcinom ductal in situ
CLIS	Carcinom lobular in situ
HER2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor 2
Ki-67	Indice de proliferare celulară
G	Grad de diferențiere celulară
BRCA 1/2	Breast Cancer 1/2 Gene
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
CHEK2	Checkpoint kinase 2
BARD1	BRCA 1 – associated RING domain
Rc	Recidivă
Mt	Metastază
Ggl	Ganglion limfatic
HFS	Hormon foliculo-stimulant
LHRH	Luteinizing-hormone-releasing-hormone
TRAM (lambou)	Transverse rectus abdominis flap
DIEP (lambou)	Deep inferior epigastric flap
WBRT	Iradierea totală a creierului
SRS	Radiochirurgia fracționată
DC	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Docetaxelum și sol. Cyclophosphamidum*/Carboplatinum)
AC	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Doxorubicinum și sol. Cyclophosphamidum*)
EC	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Epirubicinum* și sol. Cyclophosphamidum*)
CMF	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Cyclophosphamidum*, sol. Methotrexatum și sol. Fluorouracilum)
DCH	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Docetaxelum, sol. Sol. Carbaplatinum și sol. Trastuzumabum)
DHP	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Docetaxelum, sol. Trastuzumabum și sol. Pertuzumabum)
FAC (CAF)	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Fluorouracilum, sol. Doxorubicinum și sol. Cyclophosphamidum*)
FEC (CEF)	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Fluorouracilum, sol.

	Epirubicinum* și sol. Cyclophosphamidum*)
TC	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Paclitaxelum și sol. Carboplatinum)
AD	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Doxorubicinum și sol. Docetaxelum)
AT	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Doxorubicinum și sol. Paclitaxelum)
TN	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Paclitaxelum și sol. Vinorelbinum*)
TX	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (sol. Paclitaxelum și tab. Capecitabinum)
XD	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (tab. Capecitabinum și sol. Docetaxelum)
GT	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (pulb. Gemcitabinum și sol. Paclitaxelum)
XN	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (tab. Capecitabinum și sol. Vinorelbinum*)
GP(C)	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (pulb. Gemcitabinum și sol. Cisplatinum/Carboplatinum)
XP(C)	Regim de chimioterapie folosit în tratamentul cancerului (tab. Capecitabinum și sol. Cisplatinum/Carboplatinum)
RECIST	Esponse Evaluation Criteria in Solid Tumours
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
CCD IO	Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
PCN	Protocol clinic național
PNCC	Programul Național de Control al Cancerului
MS	Ministerul Sănătății

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Cancerul glandei mamare este definit ca un proces malign ce se dezvoltă din epiteliul ductal sau lobular al glandei mamare.

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă la femei, având o pondere semnificativă în structura morbidității.

Depistarea precoce a cancerului mamar constă în identificarea cancerului în stadii incipiente sau preclinice.

Beneficiază de servicii de depistare precoce a cancerului mamar următoarele categorii:

1. Femeile care prezintă simptome clinice ale patologiilor mamare identificate de medicii de familie, ginecologi, oncologi, asistenți medicali sau moașe în urma examinării clinice a glandelor mamare.
2. Femeile care, prin autoexaminarea glandelor mamare, au identificat anumite simptome patologice suspecte.

Examinarea clinică a glandelor mamare este esențială pentru depistarea precoce a cancerului mamar.

Examenul fizic trebuie să fie orientat pentru depistarea tumorilor benigne, a stărilor precanceroase și cancerului mamar.

Examen ecografic al glandelor mamare și a ganglionilor limfatici regionali poate fi efectuat la orice vârstă în cazul unor modificări suspecte ale glandelor mamare. După vârsta de 40 de ani, ecografia glandelor mamare poate fi completată cu mamografia oferind informații suplimentare și pentru aprecierea tipului formațiunilor patologice.

Mamografia reprezintă o metodă eficientă pentru depistarea cancerului mamar, dar poate să nu fie suficient de sensibilă pentru a detecta toate tipurile de leziuni, în special în cazul femeilor cu țesut mamar dens. Se recomandă a fi efectuată după vârsta de 40 de ani pentru depistarea simptomelor patologice locale.

Ultrasonografia ABUS este o metodă avansată de imagistică utilizată în diagnosticarea cancerului mamar, în special la persoanele cu țesut mamar dens. Aceasta reprezintă o formă automatizată de ecografie mamară, care oferă o imagine detaliată a glandelor mamare și a structurilor adiacente. ABUS produce imagini 3D sau 2D de înaltă rezoluție ale țesutului mamar, permițând detectarea leziunilor invizibile în mod normal la mamografie sau ecografii tradiționale.

IRM a glandelor mamare este o metodă extrem de sensibilă, recomandată în cazurile de risc crescut de cancer mamar (ex.: persoanele cu mutații genetice BRCA), suspecția unui cancer mamar. Aceasta poate identifica leziuni care nu sunt vizibile prin mamografie sau ecografie.

Eficiența unei metode de depistare depinde de caracteristicile individuale ale pacientului, inclusiv vârsta, densitatea țesutului mamar, istoricul medical și riscul personal de cancer mamar.

Marcajul tumoral cu clipse metalice sau ac-cârlig este utilizat pentru localizarea preoperatorie a leziunilor non-palpabile mamare, cu semne ecografice sau mamografice de malignitate (ex.: microcalcificări, distorsiuni arhitecturale, densități suspecte).

Biopsia aspirativă cu ac fin sau frotiu-amprentă (puncția glandei mamare sau prelevarea frotiului) este indicată pentru evaluarea modificărilor ganglionilor limfatici regionali sau a leziunilor mamare suspecte, cum ar fi hemoragia sau distrucția tumorală.

Biopsia cu ac gros Tru-Cut (trepanbiopsia glandei mamare) este indicată pentru confirmarea diagnosticului histopatologic în cazul tumorilor suspecte. Confirmarea histopatologică trebuie realizată înainte de inițierea tratamentului specific.

Ganglionul limfatic santinelă este primul ganglion limfatic invadat de celulele canceroase provenite din tumora primară.

Tratamentul cancerului mamar este complex și include chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă), radioterapie, intervenție chirurgicală și hormonoterapie.

Tactica terapeutică este stabilită în cadrul Comisiilor Multidisciplinare Specializate, cu participarea oncologilor mamologi, oncologilor medicali, radioterapeuților, reabilitologilor și psihologilor.

Strategia terapeutică este influențată de factori precum vârsta, funcția reproductivă, stadiul bolii, forma histopatologică, gradul de diferențiere al tumorii, patologii concomitente, riscul de progresie al procesului tumoral, precum și profilul imunohistochimic al tumorii, care include expresia receptorilor hormonal (estrogeni și progesteron), statusul HER2/neu, indicele Ki-67 și alte marcaje moleculare relevante.

Eligibili pentru spitalizare în secția mamologie sunt pacienții cu diagnostic de cancer mamar confirmat clinic și histopatologic, în stadii operabile sau care prezintă urgențe medico-chirurgicale.

Intervențiile chirurgicale mai frecvent utilizate includ mastectomia sau operațiile organomenajante.

Tratamentul medical adjuvant este stabilit în funcție de subtipul molecular al tumorii, stadiul bolii, factorii de prognostic, precum și de caracteristicile clinice și biologice ale pacientului, cum ar fi vârsta, statutul menopauzal, comorbiditățile și istoricul familial. De asemenea, este influențat de statusul receptorilor hormonal (RE, RP), statusul HER2/neu și indicele Ki-67, care pot ghida alegerea terapiei specifice, cum ar fi terapia hormonală, chimioterapia sau tratamentele țintite.

Termenul optim pentru inițierea chimioterapiei adjuvante/post-neoadjuvante este de 4-6 săptămâni după intervenția chirurgicală, cu excepția cazurilor cu complicații.

Tumorile hormonodependente sunt cele care exprimă receptorii hormonal (RE \geq 1%).

Eficiența tratamentului este monitorizată prin metode clinice și paraclinice (ecografie, mamografie, TC, IRM, etc.).

Modificarea tacticii terapeutice se va face în cadrul Comisiei Multidisciplinare Specializate în caz de ineficacitatea tratamentului.

Scopul radioterapiei este controlul local al bolii și prevenirea recidivelor locale.

Tratamentul cancerului mamar metastatic se bazează pe tratamente sistemice.

Criza viscerală reprezintă o complicație gravă a cancerului avansat, în care metastazele afectează multiple organe interne și necesită tratament antitumoral imediat.

Reabilitarea pacienților include prevenirea limfedemului, reducerea durerii, restabilirea mobilității și suport psihologic.

Intervenția psihologică vizează reducerea stresului și intensității emoțiilor negative, facilitând tratamentul și menținerea calității vieții.

Supravegherea pacienților include monitorizarea continuă de către medicii de familie și oncologi, pentru a depista recidivele locale și cancerul mamar contralateral.

Autoexaminarea lunară a sânilor este recomandată la 5-7 zile după menstruație sau la o dată fixă în absența menstruației, incluzând inspecția și palparea sânilor și a ganglionilor limfatici regionali.

Consultul medical este obligatoriu în cazul depistării oricărei suspiciuni de patologie mamară.

PREFAȚĂ

Protocolul a fost actualizat de grupul de lucru, constituit din reprezentanți ai IMSP Institutul Oncologic și USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

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 sânelui C44)

C50.0 Mamelon și areola

C50.1 Cadranul central al glandei mamare

C50.2 Cadranul superior intern al glandei mamare

C50.3 Cadranul inferior intern al glandei mamare

C50.4 Cadranul superior extern al glandei mamare

C50.5 Cadranul inferior 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 protocolului:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulator (medici 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. Obiectivele protocolului:

- A spori rata de depistare precoce a CGM în stadiile incipiente - stadiile I-II.
- A scădea rata pacienților diagnosticați 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 PChT.
- A îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu CGM.

A.5. Elaborat: 2010

A.6. Actualizat: 2026

A.7. Următoarea revizuire: 2031

A.8. Grupul de autori. Recenzenții. Structurile care au examinat, avizat și aprobat protocolul:

Nume, prenume	Funcția, instituția
<i>Sofroni Larisa</i>	dr. hab. șt. med, profesor cercetător, Secția Mamologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Chilaru Simona</i>	dr. șt. med., șef Secție Mamologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Bacalim Lilia</i>	dr. șt. med, conf. univ., Catedra de oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Machidon Vitalie</i>	dr. șt. med., medic ordinator, Secția Mamologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Cotruță Alexandru</i>	dr. șt. med., medic ordinator, Secția Mamologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Cucieru Valeriu</i>	medic ordinator, Secția Mamologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Odobescu Oxana</i>	asist. univ., Catedra de oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Bulat Iurie</i>	dr. hab. șt. med, prof. cercet., vicedirector, IMSP Institutul Oncologic
<i>Cotonet Larisa</i>	șef Secție Radioterapie nr 1, IMSP Institutul Oncologic
<i>Eftodiev Ludmila</i>	șef Departament Radioterapie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Surtu Elena</i>	șef Secție Radioterapie nr. 2, IMSP Institutul Oncologic
<i>Chemencedji Inga</i>	șef Secție Anatomie patologică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Gavrilașenco Igor</i>	șef Secție Imagistică medicală, IMSP Institutul Oncologic
<i>Prodan Liliana</i>	șef Secție Reabilitare medicală și medicină fizică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Gutium Rodica</i>	psiholog, IMSP Institutul Oncologic
<i>Coșciug Natalia</i>	psiholog, IMSP Institutul Oncologic
<i>Pogoneț Vadim</i>	șef Departament psihologie, îngrijiri paliative și reabilitare, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Nume, prenume	Funcția, instituția
<i>Friptu Valentin</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Jovmir Vasile</i>	dr. hab. șt. med, prof. cercet., IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Nume, prenume, funcția
Catedra de oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sofroni Dumitru</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Casian Dumitru</i> , dr. hab. șt. med., conf. univ., președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Vișnevschi Anatolie</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Curocichin Ghenadie</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Albu Iuliana</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Dodon Ion</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Mustea Valentin</i> , director
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	<i>Grosu Aurel</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.9. Definiții 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 sau a areolei.

Cancer „in situ” - leziune neinvazivă care nu depășește membrana bazală.

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

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

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 are drept scop sporirea considerabilă a șanselor unui tratament de succes, dar și economia și gestionarea mai eficientă a finanțelor în sistemul de sănătate.

A. 10. Informația epidemiologică

Cancerul glandei mamare reprezintă în prezent cea mai frecventă formă de neoplazie la femei, reprezentând o problemă majoră cu un impact global semnificativ din cauza morbidității și mortalității ridicate asociate. Continuă să fie o preocupare de prim rang în oncologie datorită frecvenței ridicate a îmbolnăvirilor în această localizare și a eforturilor de implementare a strategiilor pentru reducerea mortalității.

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova cancerul glandei mamare ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei, anual peste 1200 de femei fiind diagnosticate cu cancer mamar, acesta reprezentând aproximativ 23% din totalul cazurilor de cancer, în perioada reproductivă fiind puțin peste 20%.

Conform ultimelor date statistice prezentate de Cancer Registrul Național al IMSP Institutul Oncologic, se constată o creștere anuală a incidenței acestui tip de cancer. Incidența prin cancer mamar din 2019 (c/abs - 1177) a crescut până în 2023 cu aproximativ 10%. În anul 2023 au fost luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic 1254 pacienți, ce au constituit 51%000, dintre care cu stadiul I – 142 pacienți, stadiul II – 648 pacienți, stadiul III – 298 pacienți și stadiul IV – 150 pacienți. În 2023 mortalitatea prin cancer de sân a constituit 19,4%000 (478 c/abs), cu o rată relativ stabilă în ultimii 5 ani. Prevalența cancerului mamar la finele anului 2023 a constituit 11866 c/abs, ceea ce reprezintă 482,8%000.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	<p>Trauma psihică acută și cronică contribuie la dereglări hormonale și imune severe, ce măresc riscul de CGM.</p> <p>Trauma fizică a GM scade cantitatea IgA pe membrana celulei glandulare și micșorează imunitatea tisulară anticanceroasă.</p> <p>Factorii funcției reproductive (menarhă precoce, menopauza tardivă, avorturile, nuliparitatea) contribuie la proliferarea țesutului glandular mamar și la hiperstimularea estrogenică [1,2].</p> <p>Factorul ereditar (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, etc) [2,3].</p> <p>Abuzul de alcool afectează ficatul, diminuând, funcția metabolică și de eliminare a hormonilor.</p> <p>Obezitatea. În țesutul adipos periferic se petrece aromatizarea <i>testosteronului</i> (trecerea lui în estronă), prin urmare, persoanele obeze au o sursă suplimentară de estrogeni, ceea ce majorează riscul de procese precanceroase și maligne ale GM.</p> <p>Alimentația. Grăsimile de origine animalieră conțin o cantitate sporită de colesterol, ce reprezintă o sursă suplimentară de hormoni steroizi.</p> <p>Fumatul. Tutunul conține peste 4 000 substanțe toxice, inclusiv, cancerigene, care acționează asupra tuturor organelor, inclusiv și a țesutului glandular.</p> <p>Radiația. Câmpul magnetic, acțiunea substanțelor și surselor radioactive contribuie la afectarea genomului celulei și mărește riscul în procesele displazice și neoplazice (I, A) [1-3].</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Recomandări pentru prevenirea stresului psihic: acut și cronic; ● Informarea populației despre rolul traumei glandei mamare în apariția CGM și conduita în caz de traumă; ● Recomandări pentru planificarea familiei; ● Vigilență oncologică sporită a grupului de persoane cu ereditatea agravată; ● Informarea pacienților referitor la respectarea modului sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> - combaterea tabagismului, evitarea consumului abuziv de alcool; limitarea consumului grăsimilor de origine animalieră; - întrebuițarea cantității optime de Iod în alimentație; - combaterea sedentarismului; - menținerea masei corporale în limita normei (IMC ≤ 25); - limitarea (până la 2 ore) expunerii la câmpul electromagnetic (TV, computer, etc.), evitarea contactului cu substanțe radioactive (<i>Caseta 3</i>). ● Familiarizarea cu autoexaminarea sânilor - referire la sursa: Tehnica autoexaminării glandelor mamare (<i>Anexa 4</i>).
2. Profilaxia secundară	<p>Tratamentul stărilor funcționale dishormonale și a patologiilor asociate (tiroidiene, ginecologice, neurologice, hepatice, etc.)</p>	<p>Recomandabil:</p> <p>Consult și tratament la medicii specialiști de profil</p>

<p>3. Depistarea precoce</p>	<p>Depistarea precoce are ca scop reducerea morbidității și mortalității prin cancer mamar în Republica Moldova (I, A).</p> <p>Termenul optim pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului se calculează de la data primei interacțiuni a pacientului cu sistemul de sănătate și are o durată de 60 zile.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - școlarizarea femeilor în vederea autoexaminării corecte a glandelor mamare, care este necesar de efectuat obligator în fiecare lună, de la vârsta de 18 ani; populației privind autoexaminarea GM; - examinarea clinică a GM de la vârsta de 18 ani; - persoanele la care, în urma examinării clinice efectuate de personal medical instruit în evaluarea și identificarea patologiei mamare (medicul de familie, medicul ginecolog, oncologul sau moașa), se constată suspiciuni de patologie mamară sunt referite către Centrele regionale de depistare precoce a cancerului mamar. <p>În cadrul <i>Centrelor regionale de depistare precoce a cancerului mamar</i> femeile beneficiază de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) consiliere și informare despre etapele depistării precoce a cancerului mamar; 2) examinarea clinică a glandelor mamare de către medicul instruit în domeniul patologiei glandei mamare 3) până la 40 ani - ecografia glandelor mamare și ganglionilor limfatici cu Doppler de către medicul imagist. 4) după 40 ani - mamografia și ecografia glandelor mamare și ganglionilor limfatici cu Doppler de către medicul imagist, care are competența și specializare în domeniul diagnosticului patologiei glandei mamare. 5) În cazurile când se suspectează o patologie neoplazică a glandei mamare pacientul este programat de către personalul Centrului regional de depistare precoce pentru examinarea în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic (<i>Caseta 4</i>).
-------------------------------------	---	--

4. Decizia privind consultul medicului specialist	<p>1. În zonele în care sunt extinse activitățile Centrului regional de depistare precoce a cancerului mamar, examinarea persoanelor care prezintă simptome suspecte pentru cancerul glandei mamare, din toate grupurile de vârstă de către medicii de familie, medicii ginecologi, oncologi, moașe, necesită a fi îndreptate către Centrul regional de depistare precoce a cancerului mamar.</p> <p>2. În zonele unde nu funcționează Centre regionale de depistare precoce a cancerului mamar, toate persoanele suspecte la examinarea clinică și cele cu prezența oricărei formațiuni localizate în GM necesită referire la consultul medicului oncolog mamolog din cadrul CCD Institutul Oncologic pentru efectuarea investigațiilor complexe prevăzute în acest protocol, precum și de a confirma sau infirma diagnosticului.</p>	Standard/Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> ● Toate persoanele care s-au adresat la medicul de familie sau oncologul raional cu simptome patologice ale glandei mamare vor efectua investigații complexe (examinare clinică, ecografie, mamografie), în scopul confirmării sau infirmării diagnosticului. ● Pacientul va fi obligatoriu îndreptat cu rezultatele investigațiilor la consultul medicului oncolog mamolog.
5. Profilaxia terțiară	<p>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 (IV, A) [3,4].</p>	Standard/Obligatori: Supravegherea se va face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor specialiștilor implicați în tratamentul cancerului glandei mamare (Caseta 29).
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional, specialist raional)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	Vezi descrierea B1	Vezi descrierea B1
2. Profilaxia secundară	Vezi descrierea B1	Standard/Obligatori: Referire la consultul medicului oncolog mamolog din cadrul CCD Institutul Oncologic
3. Diagnosticul		
Suspectează sau confirmă diagnosticul de cancer al glandei mamare.	Termenul optim pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului se calculează de la data primei interacțiuni a pacientului cu sistemul de sănătate și are o durată de 60 zile.	Standard/Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> ● Colectarea anamnezei (Caseta 6) ● Investigații clinice (Caseta 7,8) ● Mamografia glandelor mamare în regim digital (Caseta 10) ● Examen ecografic (glandele mamare, organele cavității abdominale) (Caseta 10) ● Radiografia cutiei toracice, în regim digital ● ECG

		<ul style="list-style-type: none"> ● Analiza generală a sângelui ● Determinarea grupei sangvine și a Rh factor ● Analiza biochimică a sângelui (glucoza, proteina, albumina plasmatică, ureea, bilirubina totală, directă și indirectă, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, amilaza, K, Ca, Mg, indicii coagulogramei) ● Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>Tabelul 1</i>).
4. Referirea la consultul oncologului mamolog.	Tratamentul CGM are un caracter complex, care include tratamentul PChT (neoadjuvant sau adjuvant), RT, intervenția chirurgicală și HT. Elaborarea strategiei de tratament se efectuează în baza mai multor criterii, din care considerente tactica de tratament se va elabora numai în cadrul Consiliilor Multidisciplinare Specializate, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuți, rehabilitologi, psihologi, ș.a. Instituția dată trebuie să dispună atât de specialiști anatomopatologi, care vor stabili corect caracterul procesului în GM și de utilaj special pentru efectuarea investigației histopatologice și IHC a materialului prelevat. Consiliul Multidisciplinar va elabora tactica de tratament specific al pacientului cu CGM (I, A) [7].	Standard/Obligativ: Toate persoanele la care a fost confirmat diagnosticul de CGM se îndreaptă la consultul oncologului mamolog, care va prezenta pacientul la Consiliu Multidisciplinar Specializat din cadrul IMSP Institutul Oncologic pentru elaborarea tacticii de tratament.
5. Supravegherea	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.).	Standard/Obligativ: Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie, conform recomandărilor oncologului mamolog (<i>Caseta 29</i>). La apariția simptomelor clinice de recidivă sau metastaze la distanță, medicul de familie sau oncologul raional îndreaptă pacientul la investigații necesare și cu rezultatele obținute, la consultul oncologului mamolog.
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (instituție specializată)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	Vezi descrierea B1	Vezi descrierea B1

<p>2. Profilaxia secundară</p>	<p>Maladiile benigne și stările precanceroase ale GM</p> <p style="text-align: center;">Riscul malignizării</p> <p>Papilomul intraductal – 7 - 30%; Tumora filoidă – 5 - 10%; Ginecomastia, forma nodulară – 4 - 5% Adenomul și fibroadenomul – cazuistic; Hamartomul – casuistic.</p>	<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamentul chirurgical al maladiilor benigne și al stărilor precanceroase în volum de rezecție sectorală a GM, sub protecția anesteziei generale sau anesteziei locale în cadrul instituțiilor specializate. ● Supravegherea pacienților tratați anterior în legătură cu maladii benigne și stări precanceroase ale GM.
<p>3. Diagnosticul</p>		
<p>3.1. Diagnosticul clinic 3.2. Metode de concretizare a caracterului procesului în glanda mamară</p> <p>3.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign</p>	<p>Cancer al glandei mamare (se indică obligator stadiul procesului tumoral). Termenul optim pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului se calculează de la data primei interacțiuni a pacientului cu sistemul de sănătate și are o durată de 60 zile.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Colectarea anamnezei (Caseta 6) ● Investigații clinice (Caseta 7, 8) ● Mamografia glandelor mamare în regim digital și tomosinteza glandelor mamare (Caseta 10) ● Examen ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri (Caseta 10) ● Citologia obținută prin biopsie aspirativă cu ac fin sau frotiu-amprentă, la necesitate ghidată ecografic. Se va efectua pentru aprecierea modificărilor ganglionilor limfatici loco-regionali, sau în anumite situații a formațiunilor mamare suspecte (prezența hemoragiei și distrucției tumorale, citologie prin centrifugare în cazul unei formațiuni chistice). ● Biopsie cu ac gros Tru-Cut a tumorii, cu efectuarea analizei histopatologice și imunohistochemice a tumorilor la pacienții cu diagnosticul stabilit clinic și paraclinic. La necesitate (tumori mici, non-palpabile, cu localizare profundă în țesutul glandular) biopsia cu ac gros Tru-Cut se va efectua cu ghidaj ecografic sau mamografic. ● Stadiul maladiei se apreciază atât clinic, cât și conform datelor ecografice și mamografice. <p><i>N.B. Confirmarea morfologică se efectuează până la inițierea tratamentului specific.</i></p> <p>În cazul suspjecției clinico-paraclinice de cancer, însă cu lipsa confirmării histopatologice preoperator (2 biopsii) – biopsie excizională cu examen histopatologic extemporaneu.</p>

<p>3.4 Metode de determinare a particularităților organismului</p>		<p><i>N.B. Pacientele însărcinate prezintă 2 particularități de diagnostic:</i></p> <p>1. Nu se va efectua puncția aspirativă cu ac fin din cauza riscului de obținere a rezultatelor citologice fals-pozitive. Se va efectua biopsia cu ac gros Tru-Cut în condiții de staționar (pericol de iminență de avort);</p> <p>2. Se va efectua examen ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri, ca metodă de diagnostic de bază (mamografia glandelor mamare în regim digital la indicațiile medicului oncolog mamolog).</p> <p>Afectarea ggl axilari se confirmă clinic, ecografic și/sau prin investigația citologică obținută în urma biopsiei aspirative cu ac fin.</p> <p>Afectarea ggl supraclaviculari, cervicali și axilari contralaterali se va confirma prin investigația clinică, USG și prin investigația citologică prin biopsie aspirativă cu ac fin.</p> <p>Recomandabil:</p> <p>IRM a glandelor mamare cu contrast, 1,5 Tesla (formele oculte, formele local-avansate cu suspecție la invazie în țesuturile cutiei toracice).</p> <p><u>Pentru determinarea răspândirii procesului:</u></p> <p style="text-align: center;">Obligator</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Radiografia cutiei toracice, în regim digital sau Tomosinteza pulmonară ● Examen ecografic complex (organele cavității abdominale + organele sistemului uro-genital) (+ Doppler, + elastografie la necesitate) ● Scintigrafia sistemului osteoarticular în regim WHOLE BODY ● La indicații Tomografia computerizată bilanț oncologic (cutie toracică, abdomen + bazin mic) cu contrast sau fără contrast în caz de contraindicații <p style="text-align: center;">Recomandabil:</p> <p>➤ Rezonanța magnetică nucleară până la 1,5 Tesla a creierului cu contrast (prezenta Mt) - în cazuri de</p>
---	--	---

		<p>contraindicații Tomografia computerizată a creierului cu contrast</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tomosinteza osoasă și pulmonară - în cazuri de suspecție la procese secundare la Radiografia cutiei toracice, în regim digital sau apariția simptomelor clinice (Mt în pulmoni, oase) ➤ Detecția 8 mutații BRCA 1/2. Metoda: RT-PCR (BRCA 1, BRCA 2, PALB2, TP53, CHEK2, ATM, PTEN, BARD1, CDH1, STK11, etc.)
4. Aprecierea tacticii de tratament	Pacienții cu CGM după efectuarea investigațiilor complexe și stabilirea răspândirii procesului se discută în cadrul Consiliului Multidisciplinar Specializat, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuți, reabilitologi, psihologi, etc., care elaborează tactica de tratament (I, A).	<p>Standard/Obligatoriu: Conform deciziei Consiliului Multidisciplinar Specializat, pacienții sunt internați în secțiile specializate în tratamentul cancerului glandei mamare (<i>Caseta 13,14</i>).</p>
5. Supravegherea	Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul tratamentului administrat în vederea corectării acestuia în caz de ineficacitate.	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eficacitatea tratamentului va fi confirmată prin metode clinice, ecografice, mamografice, radiografia cutiei toracice, scintigrafia sistemului osteoarticular în regim WHOLE BODY, TC, IRM, etc. ● În cazul absenței eficacității tratamentului prescris, modificarea tacticii de tratament se va efectua în cadrul Consiliului Multidisciplinar Specializat.
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (instituție specializată)		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	Pacientul cu cancer operabil al glandei mamare.	<p>Criterii de spitalizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pentru biopsia excizională ● În cazurile de CGM confirmat histopatologic pacientul va fi spitalizată în secția de profil, conform deciziei Consiliului Multidisciplinar Specializat, care va elabora tactica de tratament.
2. Diagnosticul		

<p>2.1 Diagnosticul clinic</p> <p>2.2 Metode de apreciere a caracterului procesului în glanda mamară</p> <p>2.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign al glandei mamare.</p> <p>2.4 Metode de determinare a particularităților organismului.</p>		<p>Standard/Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Colectarea anamnezei (<i>Caseta 6</i>) ● Investigații clinice (<i>Caseta 7,8</i>) ● Se va determina forma morfopatologică a tumorii, tipul de creștere, gradul de diferențiere, gradul de expresie al RE, RP, HER2/neu, Ki-67, starea țesutului adiacent, al gradului de patomorfoză, a ggl afectați metastatic, inclusiv, numărul acestora. ● Analiza generală a sângelui* ● Analiza generală a urinei* ● Analiza biochimică a sângelui* (glucoza, proteina, albumina, ureea, creatinina, bilirubina totală, directă și indirectă, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, amilaza, Ca, indicii coagulogramei) ● Electrocardiografia în stare de repaos* ● Radiografia cutiei toracice, în regim digital* ● Ecografia organelor abdominale + sistemul urinar + ginecologie transabdominală (2D)* <p><i>*se efectuează în cazul complicațiilor și patologiei concomitente pentru monitorizarea funcțiilor vitale ale organismului.</i></p>
<p>3. Tratamentul chirurgical</p>		<p>Standard/Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Conduita preoperatorie (<i>Caseta 16</i>) ● Intervenția chirurgicală (<i>Caseta 17-18</i>) ● Conduita postoperatorie (<i>Caseta 19</i>) ● Selectarea schemei de tratament în funcție de stadiul maladiei, structura histopatologică și IHC a tumorii (RE, RP, HER2/neu, Ki-67), starea somatică (<i>Caseta 14</i>) ● Conduita în cadrul tratamentului (<i>Caseta 17</i>)
<p>4. Elaborarea recomandărilor pentru supravegherea pacientului la nivelul asistenței medicale primare (după tratamentul administrat)</p>		<p>Extrasul obligativ va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diagnosticul definitiv desfășurat cu indicarea stadiului maladiei, a numărului și rezultatului investigației histopatologice ● Rezultatele investigațiilor efectuate în staționar ● Tratamentul efectuat și rezultatele acestuia

		<ul style="list-style-type: none"> ● Recomandările explicite pentru pacient ● Planul detaliat al tratamentului ulterior și termenii de monitorizare (Casetă 29)
5.Reabilitarea	Aprecierea deficiențelor funcționale și complicațiilor survenite în urma tratamentului radical cu scop de prevenire a dizabilității și sporirii calității vieții	Măsurile de reabilitare (Casetă 26)
6.Supravegherea		Individualizarea termenilor de supraveghere la diferite etape (Casetă 29)

C.1. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. CLASIFICAREA CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Caseta 1. Clasificarea cancerului glandei mamare

Clasificarea Internațională TNM, ediția VIII (revizuită în anul 2018 de către AJCC)

CLASIFICAREA CLINICĂ

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

T- tumora primară

T_x - date insuficiente pentru aprecierea extinderii tumorii primare

T₀ - tumoră nonpalpabilă în glanda mamară

T_{is} - carcinom preinvaziv (carcinom „in situ”)

T_{is} (CDIS) - carcinom ductal "in situ"

T_{is} (Paget) - cancerul Paget al mamelonului fără tumoră în țesutul glandular. Cancerul Paget cu prezența tumorii în glanda mamară se clasifică în funcție de mărimea tumorii.

T₁ - tumoră de maxim 2 cm.

T_{1mi} - tumoră mai mică de 0,1 cm.

T_{1a} - tumoră de minim 0,1 cm, dar nu mai mult de 0,5 cm.

T_{1b} - tumoră de minim 0,5 cm, dar nu mai mare de 1 cm.

T_{1c} - tumoră diametrul căreia nu depășește 2 cm.

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

T₃ - tumoră mai mare de 5 cm.

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

T_{4a} - răspândire pe peretele toracic

T_{4b} - edem (inclusiv simptomul „cojii de lămâie”), ulcerarea pielii și prezența metastazelor intracutane în pielea glandei mamare

T_{4c} - semnele descrise la T_{4a} și T_{4b}

T_{4d} – formele difuze ale cancerului glandei mamare.

N.B. În țesutul glandular nu se palpează formațiuni tumorale. Pielea - cu sectoare proeminente sau umbilicate, retractorul mamelonar sau alte modificări cutanate (cu excepția T_{4b} și T_{4d}) vor fi evaluate în funcție de diametrul tumorii, neinfluențând clasificarea.

cN - ganglionii limfatici regionali (c=clinic stabilit)

cN_x - date insuficiente pentru aprecierea ggl regionali

cN₀ - nu sunt metastaze regionale

cN₁ - metastaze în ggl axilari homolaterali

cN_{1mi} - micrometastaze de la 0,2 până la 2,0 mm.

cN₂ - metastaze în ggl axilari ipsilaterali fixați între ei

cN_{2a} - metastaze axilare cu ggl aderenți între ei sau la alte structuri tisulare adiacente

cN_{2b} - metastaze în ggl intramamari cu lipsa manifestării clinice a metastazelor axilare

cN₃ - metastaze în ggl subclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ggl axilari, sau a celor intramamari, axilari ipsilaterali, sau metastaze în ggl supraclaviculari și axilari cu sau fără afectarea metastatică a celor ipsilaterali

cN_{3a} - metastaze în ggl subclaviculari (poate fi afectat un ganglion sau un grup)

cN_{3b} - afectarea metastatică a ggl intramamari și axilari

cN_{3c} - metastaze în ggl supraclaviculari

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

M - metastaze la distanță

M_x - date insuficiente pentru aprecierea prezenței metastazelor la distanță

M₀ – lipsa metastazelor la distanță

M₁ - prezența metastazelor la distanță

În cazul M₁ și pM₁ se precizează localizarea afectării:

PUL - afectare pulmonară

OSS - oase

PER – peritoneu

HEP – ficat

OTN - altele

LUM - ganglioni limfatici neregionali

MAR - măduva osoasă

ADR - suprarenale

SKI - piele

BRA - creier

PLE - pleură

CLASIFICAREA MORFOPATOLOGICĂ – pTNM

pT - tumora primară

Clasificarea morfopatologică necesită examinarea carcinomului primar postoperator. Pe marginile rezecției macroscopic 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 cT.

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.

În cazul tumorilor multicentrice sau multifocale, categoria T se va aprecia după dimensiunea celei mai mari formațiuni. La categoria T, poate fi adăugat litera m, ca exemplu T2(m) – (m) tumora mamară multicentrică (focare tumorale multiple în diferite cadrane ale sânului) sau multifocală (multiple focare tumorale în același cadran).

pN - metastaze în ganglionii limfatici regionali

pNx- ggl nu pot fi apreciați

pN0 – fără metastaze în ggl

pN1 - micrometastaze sau metastaze în 1-3 ggl ipsilaterali sau intramamari, inclusiv în ggl 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 ggl axilari, din care unul va fi de maxim 2 mm

pN1b - metastaze microscopice în ggl axilari mai mari de 2 mm

pN1c - micrometastaze în 1-3 ggl și intramamari

pN2 - metastaze în 4-9 ggl ipsilaterali sau manifestări clinice de metastaze în ggl intramamari ipsilaterali fără afectarea celor axilari

Notă: „fără manifestări clinice” semnifică nedepistarea lor la examenul clinic obiectiv sau alte metode de diagnostic (excepție limfoscintigrafia); „cu manifestări clinice” semnifică depistarea ggl la examenul clinic obiectiv sau prin alte metode de diagnostic (excepție limfoscintigrafia).

pN2a - metastaze în 4-9 ggl axilari, printre care, minimum unul atinge dimensiuni de 2 mm

pN2b - metastaze clinic manifeste în ggl intramamari fără afectarea celor axilari

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

pN3a - metastaze în 10 și mai mulți ggl axilari (minimum unul atingând dimensiuni de mai mult de 2 mm) sau metastaze în ggl subclaviculari

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

pN3c - metastaze în ggl supraclaviculari

pM - metastaze la distanță

CLASIFICAREA SARCOAMELOR GLANDEI MAMARE

(ediția VIII, revizuită în anul 2018 de către AJCC)

T - tumora primară

Tx - date insuficiente pentru aprecierea extinderii tumorii primare

T0 - tumoră nonpalpabilă în glanda mamară
T1 - tumoră cu diametrul ≤ 5 cm în cea mai mare dimensiune
T2 - tumoră cu diametrul > 5 cm și ≤ 10 cm în cea mai mare dimensiune
T3 - tumoră > 10 cm și ≤ 15 cm în cea mai mare dimensiune
T4 - tumoră > 15 cm în cea mai mare dimensiune
N – ganglionii limfatici regionali
Nx - ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0 - lipsa metastazelor în ganglionii limfatici regionali
N1 - metastaze prezente în ganglionii limfatici loco-regionali
M - metastaze la distanță
Mx - date insuficiente pentru aprecierea prezenței metastazelor la distanță
M0 - lipsa metastazelor la distanță
M1 - prezența metastazelor la distanță
G - gradul de diferențiere
Gx - nu poate fi evaluat
G1 - scor total de grad 2-3
G2 - scor total de grad 4-5
G3 - scor total de grad 6-8
Scor de diferențiere:
1: Sarcoame care se aseamănă strâns cu țesutul mezodermal normal al adultului
2: Sarcoame pentru care tipizarea histologică este certă
3: Sarcoame embrionare și nediferențiate, sarcoame de tip incert, sarcoame sinoviale, osteosarcoame mezenchimale, sarcoame Ewing/tumori neuroectodermale primitive mezenchimale
Număr mitotic :
1: 0–9 mitoze per 10 HPF (câmpuri de mare putere)
2: 10–19 mitoze per 10 HPF
3: ≥ 20 mitoze per 10 HPF
Necroză:
0: Fără necroză tumorală
1: < 50% necroză tumorală
2: ≥ 50% necroză tumorală
Stadializare:
Stadiul IA - T1, N0, M0, Gx or G1
Stadiul IB - T2-4, N0, M0, Gx or G1
Stadiul II - T1, N0, M0, G2–3
Stadiul IIIA - T2, N0, M0, G2–3
Stadiul IIIB - T3-4, N0, M0, G2–3
Stadiul IV - orice T, N1 sau M1

STADIALIZAREA ANATOMICĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Stadiul	T	N	M
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadiul IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N1-2	M0
Stadiul IIIB	T4	N0-2	M0
Stadiul IIIC	orice T	N3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

STADIALIZAREA CANCERULUI MAMAR CONFORM GRUPURILOR DE PROGNOSTIC

	N	M	G	HER2/neu	RE	RP	stadiul
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	M0	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	IIIC
oriceT	N3	M0	2	Neg	Neg	Orice	IIIC
oriceT	N3	M0	3	poz	Poz	Neg	IIC
oriceT	N3	M0	3	Poz	Neg	Orice	IIIC
oriceT	N3	M0	3	Neg	Orice	Orice	IIIC
oriceT	oriceN	M1	1-3	Orice	Orice	Orice	IV

Notă: La baza acestei clasificări se află procesul malign al glandelor mamare supus tratamentului hormonal și/sau chimioterapic.

C.2.2. CARACTERISTICELE IMUNO-HISTOLOGICE ALE CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Caseta 2. Raportare caracteristice imuno-histologice ale tumorilor mamare:

- Dimensiunea tumorii
- Tipul histologic
- Gradul histologic de diferențiere pentru carcinom invaziv (inclusiv pentru cazurile tratate) – scorul Scarff-Bloom-Richardson (modificare Nottingham)
- Focalitatea tumorii
- Prezența componentului *in situ* cu specificare
- Tegument: infiltrare tumorală, ulceratie, noduli sateliți, emboli canceroși
- Invazie limfovaculară (LVI)
- Prezența infiltratelor tumorale perineurale
- Microcalcificări
- Starea musculaturii scheletice (infiltrată/liberă de tumoră) dacă este prezentă
- Starea marginilor de rezecție în cazul intervențiilor chirurgicale (distanța față de margini – separat pentru componenta invazivă și pentru cea *in situ*)
- Statutul ganglionar: număr de ganglioni examinați/numărul de ganglioni invadați tumoral
- Statutul receptorilor hormoni (RE, RP) – rezultatul testării RE și RP determinat prin imunohistochimie cu recomandare scorului Allred și altele
- Statutul HER2/neu – rezultatul testării HER2/neu determinat prin imunohistochimie. Când rezultatele semnificative imunohistochimice pentru determinarea amplificării HER2/neu sunt ambigue (++) , este recomandată hibridizarea *in situ* (DUAL ISH; FISH sau CISH)
- Cazul va fi clasificat pTNM (dacă nu a beneficiat de terapie neoadjuvantă). Pentru cazurile cu terapie neoadjuvantă se va calcula scorul RCB sau un alt scor [I, A].

**CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A CARCINOAMELOR INVAZIVE
(CONFORM OMS, 2019)**

	Coduri ICD-O
Fără carcinom invaziv rezidual	
Carcinom invaziv <i>no special type</i> (ductal)	8500/3
Carcinom microinvaziv	
Carcinom lobular invaziv	8520/3
Carcinom invaziv cu caracteristici mixte ductale și lobulare	
Carcinom invaziv cu caracteristici de (specificare):	
Carcinom tubular	8211/3
Carcinom cribriform invaziv	8201/3
Carcinom mucinos	8480/3
Carcinom micropapilar invaziv	8507/3
Adenocarcinom apocrin	8401/3
● Carcinom metaplastic:	8575/3
Carcinom adenoscuamos de grad scăzut	
Carcinomul metaplastic asemănător fibromatozei	
Carcinom cu celule fuziforme	
Carcinomul cu celule scuamoase	
Carcinomul metaplastic cu diferențiere mezenchimală	
● Tumori neuroendocrine:	
Tumoră neuroendocrină, NOS (not otherwise specified)	8240/3
Tumoră neuroendocrină, grad 1	8240/3
Tumoră neuroendocrină, grad 2	8249/3
● Carcinoame neuroendocrine:	
Carcinom neuroendocrin, NOS	8246/3
Carcinom neuroendocrin cu celule mici	8041/3
Carcinom neuroendocrin cu celule mari	8013/3
● Carcinom invaziv, tipul nu poate fi determinat	
● Alte tipuri histologice	
Carcinom papilar invaziv	
● Carcinom papilar incapsulat cu invazie	8504/3
● Carcinom papilar solid cu invazie	8509/3
● Adenocarcinom papilar intraductal cu invazie	8503/3
● Carcinom oncocitic	8290/3
● Carcinom bogat în lipide	8314/3
● Carcinom bogat în glicogen	8315/3
● Carcinom sebaceu	8410/3
● Chistadenocarcinom mucinos, NOS	8470/3
● Carcinom cu celule acinare	8550/3
● Carcinom adenoid chistic clasic	8200/3
● Carcinom adenoid chistic solid-bazaloid	
● Carcinom adenoid chistic cu transformare de grad înalt	
● Carcinom secretor	8502/3
● Carcinom mucoepidermoid	8430/3
● Adenocarcinom polimorf	8525/3
● Carcinom cu celule înalte cu polaritate inversată	8509/3
● Adenomioepiteliom cu carcinom	8983/3
● Carcinom epitelial-mioepitelial	8562/3

Grad histologic (Scorul histologic Nottingham):

- **Diferențiere glandulară (acinară)/tubulară:**
 - Scorul 1 - >75% din suprafața tumorii care formează structuri glandulare/tubulare;
 - Scorul 2 - 10% până la 75% din suprafața tumorii care formează structuri glandulare/tubulare;
 - Scorul 3 - <10% din suprafața tumorii care formează structuri glandulare/tubulare;
 - Scorul nu poate fi determinat (se recomandă completarea cu explicații).
- **Pleomorfism nuclear:**
 - Scorul 1 - nuclei mici, cu o creștere redusă în dimensiune în comparație cu celulele epiteliale mamare normale, contur regulat, cromatină nucleară uniformă, variații mici ale dimensiunii;
 - Scorul 2 - celule mai mari decât în mod normal, cu nuclei veziculoși deschiși, nucleoli vizibili și variabilitate moderată atât în dimensiune, cât și în formă;
 - Scorul 3 - nuclei veziculoși, adesea cu nucleoli proeminenți, prezentând o variație marcată a dimensiunii și formei, ocazional cu forme foarte mari și bizare;
 - Scorul nu poate fi determinat (se recomandă completarea cu explicații).
- **Rata mitotică (conform tabelul WHO):**
 - Scorul 1
 - Scorul 2
 - Scorul 3
 - Scorul nu poate fi determinat (se recomandă completarea cu explicații).
- **Grad general** (rezultat prin adunarea scorului pentru diferențierea glandulară (acinară)/tubulară cu scorul pentru pleomorfismul nuclear și scorul pentru rata mitotică)
 - Gx – scorul nu poate fi determinat (se recomandă completarea cu explicații);
 - G1 (bine diferențiat) – scorurile 3, 4 sau 5;
 - G2 (moderat diferențiat) – scorurile 6 sau 7;
 - G3 (slab diferențiat) – scorurile 8 sau 9.
- ❖ **Statutul receptorilor estrogenici (RE)**
 - Se apreciază procentual numărul celulelor tumorale pozitive
 - Se apreciază intensitatea (slab, moderat, intens)
 - Se va specifica dacă există martori pozitivi
 - Se calculează Scorul Allred și se specifică semnificația acestuia
 - Se va menționa dacă există vicii de procesare tisulară ce pot afecta calitatea examinării

Scorul ALLRED: Scorul Allred combină procentul de celule pozitive și intensitatea observată în cea mai mare parte a carcinomului. Cele 2 scoruri sunt adăugate împreună pentru un scor final cu 8 valori posibile.

- Scorurile 0 și 2 sunt considerate negative.
- Scorurile de la 3 la 8 sunt considerate pozitive [I, A].

Scorul Allred pentru evaluarea receptorilor estrogenici și progesteronici

Scor proporțional	Celule pozitive, %	Intensitate	Scor de intensitate
0	0	Nici unul	0
1	<1	Slab	1
2	1-10	Intermediar	2
3	11-33	Puternic	3
4	34-66		
5	≥67		

ASCO/CAP (evaluarea receptorilor de estrogen și progesteron)

Rezultat	Criterii	Comentariu
Pozitiv	(≥1% dintre celule demonstrează imunoreactivitate)	Carcinoamele invazive cu 1 până la 10% din colorația celulelor pentru RE (nu pentru RP) sunt raportate ca fiind „slab pozitive (low positive)”

		Aceasta se aplică numai pentru carcinomul invaziv și nu este utilizată pentru receptorul de progesteron sau CDIS
Negativ	(≤1% dintre celule demonstrează imunoreactivitate)	

Testare IHC a supraexpresiei HER2/neu

Rezultat	Criterii
Negativ (Scor 0)	Absența marcajului sau colorare a membranei incompletă de intensitate slabă/abia perceptibilă în ≤ 10% din celule tumorale
Negativ (Scor 1+)	Colorare membranară incompletă de intensitate foarte slabă/abia perceptibilă în >10% din celule tumorale
Echivoc (Scor 2+)	Colorare membranară circumferențială de intensitate slabă spre moderată în >10% din celulele tumorale sau colorare membranară circumferențială de intensitate înaltă în ≤ 10% din celule tumorale
Pozitiv (Scor 3+)	Colorare membranară circumferențială de intensitate înaltă în >10% din celulele tumorale.

Testarea HER2/neu prin metode de hibridizare *in situ* (ISH)

Statusul HER2/neu poate fi determinat folosind țesut inclus în parafină fixat în formalină prin evaluarea expresiei proteice la nivelul membranei celulelor tumorale (componentă invazivă) folosind IHC sau prin evaluarea numărului de copii ale genei HER2/neu utilizând ISH. Atunci când atât IHC cât și ISH sunt efectuate pe aceeași tumoră, rezultatele ar trebui să fie corelate.

- **Interpretarea rezultatelor testărilor prin hibridizare *in situ* folosind metode care utilizează o singură sondă pentru evaluarea HER2/neu (sonde care evaluează numărul de copii ale genei HER2/neu)**

- **Rezultat negativ:**

- Numărul mediu al copiilor HER2/neu < 4,0 semnale/celulă
- Numărul mediu al copiilor HER2/neu ≥ 4,0 și < 6,0 semnale/celulă și scor concomitent la testarea IHC 0, 1+ sau 2+
- Numărul mediu al copiilor HER2/neu ≥ 4,0 și < 6,0 semnale/celulă și rezultat concomitent la testare ISH cu sondă dublă concomitent Grup 5;

- **Rezultat pozitiv:**

- Numărul mediu al copiilor HER2/neu ≥ 6,0 semnale/celulă
- Numărul mediu al copiilor HER2/neu ≥ 4,0 și < 6,0 semnale/celulă și scor concomitent la testarea IHC 3+
- Numărul mediu al copiilor HER2/neu ≥ 4,0 și < 6,0 semnale/celulă și rezultat concomitent la testarea ISH cu sondă dublă Grup 1 [I, A].

- **Rezultat nedeterminat: nu se poate determina (se adaugă explicații asupra motivului);**

- Definiția grupurilor ISH pentru sonde duble

- Grup 1 = raport HER2 / CEP17 ≥2,0; ≥4,0 semnale HER2 / celulă
- Grup 2 = raport HER2 / CEP17 ≥2,0; <4,0 semnale HER2 / celulă
- Grup 3 = raport HER2 / CEP17 <2,0; ≥6,0 semnale HER2 / celulă
- Grup 4 = raport HER2 / CEP17 <2,0; ≥4,0 și <6,0 semnale HER2 / celulă
- Grup 5 = raport HER2 / CEP17 <2,0; <4,0 semnale HER2 / celulă

- **Interpretarea rezultatelor testărilor prin ISH folosind metode care utilizează sonde duale (sonde care evaluează CEP17 (regiunea centromerică a cromozomului 17 și gena HER2/neu)**

- **Rezultat negativ:**

- Grup 5

- **Rezultat negativ* (a se consulta comentariul):**

- Grup 2 și scor concomitent la testarea IHC 0-1 + sau 2+

- Grup 3 și scor concomitent la testarea IHC 0-1 +
- Grup 4 și scor concomitent la testarea IHC 0-1 + sau 2+
- **Rezultat pozitiv*:**
 - Grup 2 și scor concomitent la testarea IHC 3+
 - Grup 3 și scor concomitent la testarea IHC 2+ sau 3+
 - Grup 4 și scor concomitent la testarea IHC 3+
- **Rezultat pozitiv:**
 - Grup 1
- **Rezultat nedeterminat: nu se poate determina (se adaugă explicații asupra motivului);**
*Note: * Pentru grupurile 2-4 rezultatele ISH finale se bazează pe revizuirea concomitentă a IHC, cu o reevaluare a testului ISH de către un al doilea examinator dacă IHC este de 2+ (recomandări 2018 CAP/ASCO Update).*
- Comentariu pentru grupul 2 - Rezultat negativ: Dovezile sunt limitate asupra eficacității terapiei țintite HER2/neu în subsetul mic de cazuri cu raport HER2/CEP17 $\geq 2,0$ și un număr mediu de copii ale HER2/neu $< 4,0$ /celulă. În prima generație de trialuri clinice cu Trastuzumabum adjuvant, pacienții din acest subgrup care au fost randomizați la brațul Trastuzumabum nu au părut să beneficieze de o îmbunătățire a supraviețuirii libere de boală sau a supraviețuirii globale, dar au existat prea puține cazuri pentru a trage concluzii definitive. Expresia IHC a HER2/neu trebuie utilizată pentru a completa ISH și pentru a defini statusul HER2/neu. Dacă rezultatul IHC nu este de 3+ pozitiv, este recomandat ca specimenul testat să fie considerat HER2/neu negativ din cauza numărului redus de copii ale HER2/neu identificat prin ISH și a lipsei supraexpresiei proteice.
- Comentariu pentru grupul 3 - Rezultat negativ: Nu există date suficiente referitoare la eficacitatea terapiei țintite HER2/neu în cazurile cu raport HER2/neu $< 2,0$ în absența supraexpresiei proteice, deoarece astfel de pacienți nu au fost eligibili pentru prima generație de trialuri clinice cu Trastuzumabum adjuvant. Atunci când rezultatele concomitente ale IHC sunt negative (0 - 1 +), se recomandă ca specimenul să fie considerat HER2/neu negativ.
- Comentariu pentru grupul 4 - Rezultat negativ: Este incert dacă pacienții cu media semnalelor HER2/celulă $\geq 4,0$ și $< 6,0$ medie și raport HER2/CEP17 $< 2,0$ au beneficii în urma terapiei țintite HER2/neu în absența supraexpresiei proteice (IHC 3+). Dacă rezultatul testării specimenului este aproape de pragul raportului ISH pentru pozitiv, există o probabilitate ridicată ca în urma repetării testării să se obțină rezultate diferite doar datorită hazardului. Prin urmare, atunci când rezultatele IHC nu sunt 3+ pozitiv, se recomandă ca proba să fie considerată HER2/neu negativă, fără a se realiza teste suplimentare pe același specimen [I, A].

C.2.3. FACTORI DE RISC

Caseta 3.

I. Factorii exogeni sunt reprezentați de:

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

Administrarea preparatelor hormonale pe bază de estrogen timp îndelungat fără prescripția medicului. Preventiv începerii administrării e necesar de efectuat un control medical general, inclusiv cu consultul mamologului, pentru a determina patologiiile care prezintă risc pentru administrarea acestor preparate (procese hiperplazice 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.*

Factorul genetic

Este implicat în 8-10% din cazuri. În genele supresoare BRCA1 - (cromosomul 17 q), BRCA2 - (cromosomul 13 q), TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, etc. apar mutații pe parcursul vieții. Este caracteristic:

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

Factorii funcției reproductive

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 apare la femeile care nu alăptează copiii sau îi alăptează o perioadă scurtă de timp. Se dereglează nivelul prolactinei, progesteronului, estrogenului, glucocorticoizilor și a hormonului de creștere, cu acțiune benefică asupra țesutului glandular.

Funcția genitală

Avorturile - dereglări hormonale ireversibile, ce influențează asupra GM, ovarelor, glandei tiroide, endometriului, etc.

Patologiile organelor sistemului reproductiv

Miomul uterin, endometrioza, polichistoza ovariană, procesele inflamatorii ale ovarelor - cărora le este caracteristică dereglarea statusului hormonal al organismului [1-3].

C.2.4. DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Caseta 4. DEPISTAREA PRECOCE A CGM

Scopul principal al depistării precoce constă în depistarea în stadii incipiente a cancerului mamar.

Beneficiază de servicii de depistare precoce a cancerului mamar:

- 1) femeile cu prezența unor simptome clinice în glandele mamare depistate de medicii de familie, medicii ginecologi, oncologi, asistenții medicali, moașe în urma efectuării examinării clinice ale glandelor mamare;
- 2) femeile care au depistat de sine stătător prezența anumitor simptome patologice suspecte în urma efectuării autoexaminării glandelor mamare.

Obiectivele specifice ale programului de depistare precoce a cancerului mamar:

- Sensibilizarea populației. Oferirea informației complete despre programul de depistare precoce al cancerului mamar;
- Informarea medicilor de familie, oncologi, ginecologi, asistenților medicali și moașelor despre desfășurarea măsurilor de depistare precoce ale cancerului glandei mamare, importanța sporirii vigilenței oncologice și efectuarea obligatorie a examenului clinic;
- Instruirea medicilor de familie, medicilor ginecologi, oncologi, moașe de către formatorii din cadrul IMSP Institutul Oncologic și catedrei de oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Asigurarea accesului liber și echitabil la toate serviciile acestui program;
- Examinarea clinică a GM la femeile care prezintă simptome patologice din toate grupurile de vârstă;
- Identificarea timpurie atât a cancerului glandei mamare, cât și a stărilor precanceroase și a tumorilor benigne;
- Termenul optim pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului se calculează de la data primei interacțiuni a pacientului cu sistemul de sănătate și are o durată de 60 zile.
- Definitivarea diagnosticului patologiilor depistate;
- Oferirea accesului liber și echitabil la tratament în cazul tuturor patologiilor identificate.

PROCEDEE PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A CGM

- autoexaminarea GM - se efectuează lunar la orice vârstă (Anexa 4);
- examenul clinic (inspecția și palparea glandelor mamare) de către medicul clinicist instruit în domeniul depistării precoce a cancerului mamar;
- examenul ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri + Doppler la femeile până la 40 ani;
- mamografia glandelor mamare în regim digital cu examenul ecografic ale glandelor mamare cu 2 D în scară gri + Doppler la femeile după 40 ani;
- descrierea imaginilor radiologice de către medicul imagist.

Etapizarea procedeelelor de depistare precoce a cancerului glandei mamare

Etapa I. Asistență Medicală Primară – Medicul de familie

1) Examinarea femeilor care prezintă simptome suspecte pentru cancerul glandei mamare, din toate grupurile de vârstă în cadrul vizitelor stabilite în conformitate cu prevederile protocolului dat;

2) Consilierea, informarea femeilor examinate despre depistarea precoce a cancerului mamar, asigurarea accesului la serviciile de depistare precoce și instruirea privind modul de efectuare a autoexaminării glandelor mamare, cu oferirea instrucțiunii de efectuare a autocontrolului (autoexaminării) glandelor mamare;

3) Asigurarea examinării clinice obligatorii a glandelor mamare femeilor din toate grupurile de vârstă în cadrul examinării ginecologice;

4) Referirea la nivel de Centru regional pentru efectuarea investigației ecografice cu Doppler (USG) a glandelor mamare la femeile de până la 40 de ani, a examenului mamografic și ecografic cu Doppler la femeile după 40 de ani și consultul medicului oncolog din cadrul Centrului regional în cazul când:

a) medicii de familie, medicii ginecologi, oncologi, asistenții medicali, moașele depistează simptome clinice la nivelul glandelor mamare;

b) femeile depistează de sine stătător în cadrul efectuării autoexaminării glandelor mamare prezența oricărui simptom patologic.

Notă: În cazul în care în localitatea dată nu funcționează Centrul regional de depistare precoce a cancerului mamar, medicul de familie referă pacienta la CCD al Institutul Oncologic pentru consultul și investigații la oncolog mamolog.

Etapa II. Centrele regionale de depistare precoce a cancerului mamar

În Centrele regionale de depistare precoce a cancerului de sân, se va efectua:

- examenul clinic al glandelor mamare de către medic clinicist instruit;
- până la 40 ani - examenul ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri + Doppler de către medicul imagist;
- după 40 ani - mamografia glandelor mamare în regim digital și examenul ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri + Doppler de către medicul imagist, care are competența și specializare în domeniul diagnosticului patologiei glandei mamare.

Persoanele se informează despre etapele investigației care constă în:

1) consilierea femeilor

2) întocmirea acordului informat în scris pentru înregistrarea datelor personale (Legea nr.133/2011 privind protecția datelor cu caracter personal)

3) acceptul pentru investigație cu semnătura în Registrul investigațiilor clinice și radiologice (F 050/e, aprobat prin ordinul nr. 828/2011 „Cu privire la aprobarea formularelor de evidență medicală primară”)

- Femeile examinate primesc confirmarea despre efectuarea examinării în cadrul programului de depistare precoce, în care se va indica concluzia clinică și imagistică, data efectuării;

- În cazul lipsei patologiilor glandelor mamare, rezultatele investigațiilor se vor prezenta medicilor de familie ai localității respective, cu recomandări de efectuare a examenului repetat peste 1 an;
- În cazurile când se depistează suspecție la patologia glandei mamare, pacienta este programată pentru examinare în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic cu eliberarea biletului de trimitere (F 027/e);
- În Centrul de referință al IMSP Institutul Oncologic se asigură accesul pacientelor confirmate clinico-imagistic cu patologia glandelor mamare pentru definitivarea diagnosticului și stabilirea metodelor de tratament.

Etapa III. Centrul de referință pentru depistarea precoce a cancerului mamar

În Centrul de referință al IMSP Institutul Oncologic se va efectua:

- Medicul mamolog va examina clinic glandele mamare;
- Medicul imagist va examina rezultatele investigațiilor imagistice, la necesitate va efectua investigații imagistice suplimentare (mamografie în alte proiecții, tomosinteza glandelor mamare, etc.).
- În cazul suspecției unui proces malign se va efectua biopsia tumorii cu ac gros Tru-Cut, la necesitate – ecoghidat sau cu control mamografic.
- Rezultatul citologic obținut prin biopsie aspirativă cu ac fin, la necesitate ghidată ecografic. Se va efectua pentru aprecierea modificărilor ganglionilor limfatici loco-regionali, sau în anumite situații a formațiunilor chistice sau formațiuni mamare suspecte (tumori cu dimensiuni mici până la 6 mm, prezența hemoragiei și distrucției tumorale, citologie prin centrifugare în cazul chistului malign).

În cazul confirmării diagnosticului de proces benign sau precancer, pacientei i se va propune intervenția chirurgicală conform indicațiilor medicale (abordare individuală).

În caz de confirmare a diagnosticului de cancer, medicul oncolog mamolog va prezenta pacienta la Consiliul Medical Multidisciplinar pentru aprecierea tacticii de tratament, planului suplimentar de investigații, asigurând aceste acțiuni în termeni optimi și excluderea circuitului anevoios în sistem.

C.2.5. CONDUITA PACIENTULUI CU CGM

Caseta 5

Obiectivele procedurilor de diagnostic în CGM

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

Proceduri de diagnostic în CGM

- Anamneza
- Examenul fizic
- Investigații paraclinice de laborator*
- Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri (la orice vârstă)
- Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler
- Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler + Elastografie
- Mamografia glandelor mamare, în regim digital (după 40 de ani)
- Tomosinteza glandelor mamare (mamografia 3D) (la prezența indicațiilor) (*Caseta 10*)
- IRM glandelor mamare cu contrast, 1,5 Tesla (la prezența indicațiilor) (*Caseta 10*)
- Limfoscintigrafia la aparatul Gamma Camera SPECT cu determinarea nodulului santinelă (*Caseta 10*)
- Puncția aspirativă cu ac fin a ggl loco-regionali (puncția ganglionului limfatic)

- Frotiu amprentă în caz de suspiciune a cancerului Paget (prelevarea frotiului de pe glanda mamară pentru examenul citologic)
- Biopsia cu ac gros Tru-Cut a tumorii glandei mamare și în unele cazuri, a ganglionilor limfatici loco-regionali (trepanbiopsia glandei mamare)
- **se efectuează în cazul complicațiilor și patologiilor concomitente pentru monitorizarea funcțiilor vitale ale organismului.*

C.2.5.1 ANAMNEZA

Caseta 6. Recomandări pentru culegerea anamnezei

- Debutul maladiei
- Simptomele clinice (tumoră dură, imobilă, indoloră, cu contur neregulat, fixarea pielii), semnele cutanate: simptomul terenului, umbilicației, a „cojii de lămâie”, simptomul Krauze, eliminări din mamelon, rețracția mamelonului, mărirea ggl regionali și indurația lor, etc.)
- Evidențierea factorilor de risc (menarhă precoce, menopauză tardivă, absența alăptării, întreruperi de sarcină, obezitatea, etc.)
- Evidențierea factorului ereditar (rude de gradul I-II, mutații genetice, etc.)
- Tratamentul administrat anterior (tratament hormonal de contracepție sau de substituție hormonală pe bază de estrogeni).

C.2.5.2 EXAMENUL FIZIC AL GLANDELOR MAMARE (DATE OBIECTIVE)

Caseta 7.

Regulile examenului clinic în CGM

- Examinarea clinică a glandelor mamare (inspecția, palparea în poziție verticală și orizontală)
- Examinarea ggl loco-regionali
- Examinarea complexului mamelono-areolar
- Evidențierea secrețiilor mamelonare

Autoexaminarea glandelor mamare (Anexa 4)

Examinarea clinică a glandelor mamare (de către personalul medical) are un rol esențial în depistarea cancerului mamar, datorită eficacității și simplității sale. Examinarea clinică se va efectua după studierea detaliată a anamnezei și va consta din inspecția și palparea sânilor și a regiunilor ganglionare regionale.

Acuzele - prezența tumorii în glanda mamară poate fi primul simptom al maladiei în 80- 90%. Tumora, de obicei este de o consistență dură, imobilă, poate adera la pielea glandei mamare sau/și la țesuturile moi, are contur incert, șters, cu marginile zimțate. Durerile în glanda mamară nu sunt caracteristice pentru neoplaziile mamare, ele pot fi prezente numai în 5-8%. Durerea poate fi permanentă sau intermitentă, poate iradia la distanță sau poate purta un caracter local sub formă de înțepături sau arsuri. De obicei, apare în stadiile avansate ale maladiei, atunci când tumora comprimă sau aderă la vasele sangvine și nervii din apropierea tumorii. Uneori, în 4-5%, primul simptom pot fi secrețiile mamelonare seroase sau sangvinolente. În 3% maladia poate începe cu hiperemia tegumentelor mamare, cu edem, așa numitul simptom clasic de „coajă de lămâie”. În 2% este prezentă doar adenopatia axilară, uneori fiind destul de greu de depistat tumora în glanda mamară din cauza dimensiunilor mici ale acesteia [I, A].

Anamneza - trebuie să cuprindă date despre prezența factorilor de risc, antecedentele eredo-colaterale privind atât afecțiunile benigne, cât și maligne ale glandelor mamare și a altor organe hormono-dependente. Se concretizează timpul apariției primului simptom, evoluția ulterioară a maladiei.

Inspecția glandelor mamare – se va efectua într-o încăpere bine iluminată, în poziție șezândă sau ortostatică. Poziția bolnavului inițial va fi cu brațele pe șolduri, apoi ridicate deasupra capului. Se va trage atenția la simetria sânilor, aspectul exterior și devierile din partea țesutului cutanat: hiperemie, eritem, cianoză, dilatarea venelor subcutanate. Se examinează mai apoi areola și mamelonul (rețracție, edem, eroziuni, eliminări, etc.).

Palparea glandelor mamare - se efectuează în poziția verticală și orizontală, în direcția „acelor de ceasornic”. Glanda mamară se comprimă ușor spre peretele toracic cu vârfurile degetelor și prin mișcări circulare, pornind de la baza glandei spre mamelon, se palpează minuțios fără a omite un segment al glandei mamare. Se recurge în continuare la examinarea regiunilor axilare, subclaviculare și supraclaviculare, principalele zone de drenaj limfatic, pentru a depista o eventuală adenopatie. La final, se comprimă ușor mamelonul, pentru a observa prezența secrețiilor și caracterul acestora.

În cazul când se depistează o formațiune în glanda mamară, se stabilește mai întâi localizarea, dimensiunile, consistența, marginile, mobilitatea, etc.

În absența semnelor clinice, se recomandă începerea examinării clinice anuale ale glandelor mamare la persoanele de sex feminin de la vârsta de 18 ani. Examinarea se va face, de preferință, a 5-7 zi după menstruație, când sânii nu mai sunt dureroși și tumefiați, astfel încât să nu creeze disconfort. Femeile în menopauză pot fi examinate oricând.

C. 2.5.3. MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN CGM

Caseta 8. Manifestările clinice în CGM

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

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

I. Etapa preclinică - tumori non-palpabile, care se depistează ocazional la ecografie sau la mamografie.

II. Etapa clinică- prezența unei tumori dure, imobile, indolore, cu un contur neregulat, deseori cu fixarea pielii, formând simptome cutanate: simptomul terenului, umbilicației și a „cojii de lămâie”, simptomul Krauze - indurația pielii mamelonului și a areolei.

Formele difuze - se depistează în 3-5%. Se caracterizează prin absența tumorii în sân, infiltrația țesutului glandular cu contururi neclare, edem, hiperemie, dereglări ulcerose (rezultat al dereglării alimentației sangvine a tumorii). Maladia evoluează rapid, metastazează timpuriu atât pe cale limfogenă, cât și hematogenă. Se întâlnește mai frecvent la femeile în perioada reproductivă, deseori în perioada sarcinii, lactației sau după avorturi. Sunt caracteristice prezența simptomului „cojii de lămâie”, a edemului, hiperemiei, ulcerației pielii. Mamelonul poate fi plat, retractat sau deplasat.

Forma difuză a cancerului este divizată în 4 tipuri:

Forma infiltrativ – edematoasă – glanda mamară este mărită în volum, dură, edemațiată, infiltrată, cu o mobilitate redusă. Din cauza edemului prezent, sânul se majorează de două-trei ori în doar câteva săptămâni. Invazia neoplazică a limfaticelor pielii cauzează și apariția tegumentului cu aspect de „coajă de lămâie”. Debutul este brusc, evoluția este rapidă, iar prognosticul este nefavorabil. De obicei, sunt afectați metastatic ganglionii limfatici regionali, deseori formând un conglomerat.

Forma mastitiformă - denumită și carcinom inflamator sau mastita carcinomatoasă, are o pondere de până la 6% dintre neoplasmelor mamare maligne. Glanda mamară este mărită în volum, edemațiată. Pielea este intens hiperemiată, cu hipertermie locală și mastodinie, simptomul „cojii de lămâie” poate fi pozitiv, mamelonul poate fi plat, edemațiat. Deseori este confundată cu mastita acută.

Forma erizipeloidă - se caracterizează prin hiperemia pielii fără hotare bine delimitate, sub formă de "limbi de foc", care uneori trec pe cutia toracică. Este un cancer cu o evoluție foarte agresivă. Diagnosticul diferențial se efectuează cu erizipelul.

Forma "cuiasă" sau "carapace" – se caracterizează prin micșorarea GM în volum, formarea cutelor, retractia mamelonului. Este prezentă infiltrația tumorală atât a țesutului mamar, cât și a pielii care acoperă glanda mamară. Pielea devine dură, cu mobilitate redusă. Treptat, procesul depășește limitele glandei mamare și se extinde pe peretele toracic, pe glanda mamară contralaterală și regiunea cervicală. Infiltrația tumorală comprimă peretele toracic în formă de „cuiasă” și, efectiv, „sufocă” bolnava. Forma de „cuiasă” a cancerului evoluează cel mai torpid (lent) și este rebelă la tratament.

Cancerul Paget - 0,7-1%, reprezintă cancerul pielii mamelonului și areolei. Dacă este afectat numai epiteliul mamelonului, fără invazie în țesuturile subiacente, atunci se face referire la tipul de afectare - cancer „*in situ*”. În caz contrar, când tumora afectează derma, se dezvoltă cancerul infiltrativ, cu afectarea țesutului glandular. Debutează sub forma unei eczeme, prin apariția pe mamelon a unor cruste sau vegetații papilare încrustate cu suprafață cornoasă. Crustele sunt aderente și se restabilesc rapid dacă sunt înlăturate. Mai târziu în locul crustelor apare o ulceratie nedureroasă pruriginoasă, uneori și scurgeri sangvinolente din mamelon, iar țesuturile subiacente devin indurate.

C. 2.5.4 INVESTIGAȚII PARACLINICE DE LABORATOR ÎN DIAGNOSTICUL CGM

Caseta 9.

Recomandări pentru investigații paraclinice de laborator

Investigații paraclinice	Recomandabil, R	Obligtor, O
<i>Investigația organelor participante la sinteza și epurarea hormonilor</i>	adenohipofiza, suprarenalele	ovarele, ficatul, glanda tiroidă
<i>Determinarea nivelului hormonal</i>	TSH, T3, T4, Cortizol, DHEA ES, PG	PRL, LH, FSH
<i>Determinarea markerilor tumorali</i>	CA 153, CA 125, CEA	
<i>Determinarea mutațiilor genetice. Detecția 8 mutații BRCA1/2. Metoda: RT-PCR</i>	BRCA 1, BRCA 2, PALB2, TP53, CHEK2, ATM, PTEN	

C. 2.5.5 INVESTIGAȚIILE INSTRUMENTALE ÎN DIAGNOSTICUL CGM

Caseta 10.

Recomandări pentru investigații instrumentale de diagnostic

Investigații instrumentale	Recomandabil, R	Obligtor, O
<i>Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri</i>		+
<i>Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler</i>	+	
<i>Examen ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler + Elastografie</i>	+	
<i>Mamografia glandelor mamare, în regim digital</i>		+
<i>Tomosinteza glandelor mamare</i>	+	
<i>IRM cu contrast a glandelor mamare cu contrast, 1,5 Tesla</i>	+	
<i>Limfoscintigrafia la aparatul Gamma Camera SPECT cu determinarea nodulului santinelă</i>	+	

Teste de imagistică:

Examenul ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri se poate efectua la orice vârstă, inclusiv și femeilor însărcinate. Se efectuează la depistarea oricărei patologii localizate în glandele mamare. Se examinează întreaga suprafață mamară, inclusiv regiunile ganglionare regionale. Are o serie de avantaje incontestabile comparativ cu mamografia, și este utilă indiferent de vârsta pacientului. Rezultatul ecografiei nu este influențat de structura sânilor, nu posedă radiații ionizante, nu este dureroasă și poate fi repetată ori de câte ori este necesar [I, A].

Examenul ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler permite vizualizarea vascularizației sectoarelor patologice și a ganglionilor limfatici regionali, tumorile maligne fiind frecvent intens vascularizate [I, A].

Examenul ecografic al glandei mamare cu 2 D în scară gri + Doppler + Elastografie permite analiza caracteristicii proprietăților elastice ale țesutului glandular folosind ultrasunete. Tehnica se bazează pe faptul că țesutul tumoral este mai dur, ceea ce determină o scădere a compresibilității sale în timp real sub efectul ultrasunetelor. Leziunile benigne tind să fie mai dure decât țesutul glandular sănătos, dar mai moi comparativ cu tumorile maligne [I, A].

Mamografia glandelor mamare, în regim digital reprezintă una dintre cele mai eficiente metode de depistare a CGM cu o sensibilitate de circa 70-75%. **Este indicată femeilor după vârsta de 40 de ani la depistarea simptomelor patologice în glandele mamare.** Prin această metodă pot fi depistate formațiunile tumorale care nu pot fi detectate la examenul clinic. Eficiența acestei metode în depistarea cancerului mamar depinde de dimensiunea tumorii și de densitatea țesutului glandei mamare, nu întotdeauna fiind suficient de sensibilă pentru a detecta toate tipurile de leziuni mamare, în special în cazul femeilor cu țesut mamar dens. În aceste cazuri, formațiunile pot fi mai greu de vizualizat la mamografie, iar investigații suplimentare pot fi necesare. Mamografic cancerul are un *aspect spiculat (stelat) cu/fără numeroase microcalcinate grupate, îngroșare cutanată și adenopatii axilare* [I, A].

Tomosinteza glandelor mamare reprezintă o investigație imagistică secțională superioară față de mamografia clasică, ce obține imagini tridimensionale ale structurii glandei mamare. Metoda oferă posibilitatea de evidențiere a proceselor patologice în glandele mamare dense, dimensiunilor certe a formațiunilor din glandele mamare, depistarea microcalcifierilor, precum și diagnosticul diferențial dintre formațiunile benigne și maligne [I, A].

USG la instalația ABUS oferă posibilitatea de a investiga glanda mamară complet, deoarece suprafața de examinare e mai mare datorită transductorului mai larg decât la USG obișnuită. Datorită acesteia, scanarea sânului are loc în 3 planuri: antero-posterior (AP), lateral și medial. Toate trei planuri se suprapun și se formează o imagine 3D, astfel se formează o reconstrucție multiplanară (coronal, sagital și axial) prin sistemul automatizat de proiectare. Investigația oferă o reproducere înaltă și calitativă a imaginilor, inclusiv, planul coronal ce oferă informație despre extinderea maladiei + semnul de retracție, exclude factorul uman în timpul scanării. La depistarea proceselor patologice, după investigația dată, pacienții vor fi supuși investigației suplimentare țintite cu Doppler + elastografie pentru diagnostic diferențial dintre procese maligne și benigne [I, A].

IRM cu contrast a glandelor mamare cu contrast, 1,5 Tesla reprezintă o metodă de o informativitate superioară față de alte metode de diagnostic imagistic, și este indicată în:

- imagini neinformativă mamografic și ecografic;
- suspiciune pentru CDIS la mamografie sau ecografie mamară;
- adenopatii axilare primare fără depistarea formațiunii în glandele mamare prin alte metode de investigații;
- la pacienții cu risc crescut (mutații ale genelor supresoare tumorale BRCA 1 și BRCA 2);
- suspiciune de recidivă postoperatorie, cu dificultate de evaluare diagnostică prin alte metode imagistice;
- stadializarea formațiunilor tumorale multiple: multifocale (în același cadran), multicentrice (în cadrane diferite) sau bilaterale (ambele glande mamare);
- paciente cu implanturi mamare [I, A].

Limfoscintigrafia la aparatul Gamma Camera SPECT cu determinarea nodulului santinelă reprezintă metoda standardizată pentru identificarea ggl santinelă. Are drept scop orientarea chirurgului asupra bazinului limfatic regional, precum și asupra prezenței unuia sau mai multor ggl santinelă afectați patologic [I, A].

C.2.5.6. PROCEDURA DE MARCAJ TUMORAL CU AC-CÂRLIG (HARPON) ȘI CLIPSE METALICE GHIDATĂ ECOGRAFIC/MAMOGRIFIC

Caseta 11.

Procedura de marcaj tumoral cu ac-cârlig ghidată ecografic/mamografic (harpon).

Dispozitivul Harpon este un ac-cârlig metalic (harpon) utilizat pentru localizarea preoperatorie a leziunilor non-palpabile mamare, însă cu semne ecografice/mamografice de malignitate (focare de

microcalcificări, distorsiuni arhitecturale, densități focale suspecte, etc.). Reprezintă un sistem de marcarea a adâncimii cu butuc luer lock, iar firul de localizare are formă de cârlig repositionabil cu marcator de poziție.

Pentru inserția sistemului Harpon se utilizează calea cea mai scurtă de la tegument la leziune (abord longitudinal). Extremitatea distală a sistemului se fixează la tegument, ulterior cu verificarea ecografică/mamografică a poziționării marcajului. Marcarea preoperatorie a zonei suspecte are o acuratețe mare (>90%), ajutând astfel la practicarea cu succes a intervenției chirurgicale conservative [I, A].

Procedura de marcaj tumoral cu clipse metalice ghidată ecografic/mamografic.

Marcajul tumoral sau colocarea unei clipse metalice, este o procedură utilizată în managementul cancerului de sân, în special în cazurile în care leziunea este non-palpabilă și necesită o localizare precisă în timpul intervenției chirurgicale.

Tehnica de marcaj: Procedura implică introducerea unei clipse metalice (de obicei din nichel, tungsten sau alte materiale non-reacționare în organism) în sau în apropierea leziunii non-palpabile. Acest marcaj poate fi realizat sub ghidajul imagistic, cum ar fi mamografia stereotactică sau ecografia, pentru a asigura poziționarea precisă a clipsei.

Beneficii: Principalele avantaje ale utilizării marcajului tumoral includ creșterea preciziei chirurgicale, reducerea riscului de excizie incompletă a leziunii și îmbunătățirea rezultatelor cosmetice prin minimizarea țesutului sănătos excizat.

Monitorizarea și îndepărtarea: După instalare, clipsele metalice rămân în loc pe termen lung. Ele sunt de obicei vizibile pe imagistica ulterioară (de exemplu, mamografie), permițând monitorizarea continuă a poziției lor și a evoluției leziunii în special după tratamentul specific neoadjuvant.

Siguranța și complicații: Procedura este considerată sigură și bine tolerată, cu riscuri minime asociate, cum ar fi sângerarea ușoară sau infecția la locul introducerii.

C.2.5.7. PRINCIPIILE DETECTĂRII ȘI EFECTUĂRII BIOPSIEI GANGLIONULUI LIMFATIC SANTINELĂ

Caseta 12.

Ganglionul limfatic santinelă reprezintă primul ggl invadat cu celule canceroase migrate de la tumora primară. Evidențierea ggl santinelă se efectuează prin injectarea preoperator (peritumoral sau periareolar) cu 6-24 ore a unui traser radioactiv, iar apoi, intraoperator ggl santinelă fiind identificat cu ajutorul unui detector de radioactivitate. După excizia chirurgicală a acestuia se efectuează analiza histologică de urgență. Dacă sunt depistate celule tumorale în ggl santinelă (> 2 ggl) se continuă intervenția chirurgicală cu limfodisecție axilară radicală [I, A].

Indicații pentru biopsia ggl santinelă:

- formele invazive cT1-T2 (< 5 cm) fără afectarea ggl regionali clinico-imagistic
- CDIS palpator sau în asociere cu forma invazivă
- recidivă locală după rezecție sectorală cu cN0

Contraindicații pentru biopsia ggl santinelă:

- informația referitor la starea ggl axilari nu va influența recomandările tratamentului adjuvant
- CDIS (Tis) N0 urmat de operație organomenajantă
- mastectomie profilactică
- sarcom mamar primar sau tumoră filoidă malignă [I, A].

C.2.5.8. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CANCERULUI MAMAR

Tabelul 1. Diagnosticul diferențial al cancerului glandei mamare cu tumorile benigne și stările precanceroase

Denumirea patologiei	Dureri	SIMPTOMELE CLINICE						
		Eliminări din mamelon	Prezența formațiunii	Caracteristicile formațiunii				
				Consistența	Marginile	Suprafața	Mobilitatea	Ggl axilari
<i>Cancer mamar</i>	În stadiile avansate	Pot fi	Da	Dură	Neclare	Neregulată	Imobilă	Măriți
<i>Papilom intraductal</i>	Pot fi	Sunt prezente (străvezii, sangvinolente, maronii)	În circa 50%	Elastică	Certe	Netedă	Împreună cu țesutul adiacent	Nu-s măriți
<i>Chistadenopapilom</i>	Pot fi	Pot fi	+	Elastică	Certe	Netedă	Împreună cu țesutul adiacent	Nu-s măriți
<i>Fibroadenom</i>	Nu sunt	Nu sunt	+	Dură-elastică	Certe	Macronodoză sau netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți
<i>Tumor filoid</i>	Pot fi	Nu sunt	+	Dură-elastică	Certe	Macronodoză sau netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți
<i>Mastopatia fibrochistică:</i>								
• <i>Forma difuză</i>	Pot fi	Pot fi (verzui, tulburi)		Elastică	-	-	-	Nu-s măriți
• <i>Forma nodulară</i>	Pot fi	Pot fi (verzui, tulburi)	+	Dură-elastică	Certe	Netedă	În limitele țesutului glandular	Nu-s măriți

C.2.5.9. CRITERII DE SPITALIZARE

Caseta 13. Criteriile de spitalizare a pacienților cu CGM

- Pacienții cu diagnosticul de cancer stabilit clinic, paraclinic, verificat histologic și/sau imunohistochimic prin biopsia cu ac gros Tru-Cut în stadii operabile;
- Pacienții cu CGM în orice stadiu, care prezintă urgențe medico-chirurgicale (tumoră cu distrucție și hemoragie activă) sau complicații sistemice (insuficiența respiratorie, pleurizii, insuficiența hepato-renală, etc.);
- Efectuarea biopsiei cu ac gros Tru-Cut grupelor speciale de pacienți (sarcină, patologie concomitentă subcompensată/decompensată).

C.2.5.10. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Caseta 14. Principiile generale de tratament

Tratamentul CGM trebuie efectuat în unități specializate, definite ca instituții care oferă asistență unui volum mare de pacienți cu cancer mamar prin intermediul unor echipe multidisciplinare, care vor include cel puțin un oncolog mamolog, radioterapeut, oncolog medical, psiholog și un anatomopatolog - specialiști în domeniul cancerului mamar din incinta Institutului Oncologic.

Strategia terapeutică este influențată de: vârstă, funcția reproductivă, stadiu, forma histologică și IHC a tumorii, gradul de diferențiere, patologiiile concomitente (sistemului cardiovascular, hepatic, renal, pulmonar, endocrin, etc.), precum și 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 tumoral, starea generală și acordul pacientului la metoda propusă.

Tratamentul CGM la etapa contemporană este combinat sau complex în funcție de volumul intervenției chirurgicale, extinderea procesului tumoral, a riscului de progresare a maladiei (gradul de diferențiere, invazia tumorală a ggl, gradul de expresie al markerilor tumorali (RE, RP, HER2/neu, Ki-67), numărul ggl regionali afectați de metastaze), precum și în funcție de patologiiile concomitente [I, A].

În baza indicilor sus-numiți a fost stabilit riscul de progresare a maladiei precum și metodele de tratament ale formelor operabile ale CGM în funcție de extinderea procesului și a riscului de progresare (vezi Tabelul 2 și 3), (III, A) [1-4,7].

Tabelul 2. Categoriile riscului de progresare a formelor operabile ale CGM (Criteriile San-Gallen, 2023)

Categoriile de risc	Factorii ce determină riscul	
<i>Risc minim</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Vârsta > 35 ani; ● Lipsa Mt în ggl (pN0); ● Tumora d < 2 cm; ● Grad de diferențiere G1 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lipsa invaziei tumorale vasculare; ● RE și RP pozitivi; ● HER2/neu negativ; ● Ki 67 ≤ 20%.
<i>Risc intermediar</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Vârsta < 35 ani. ● Lipsa Mt în ggl (pN0); ● Tumoră pT > 2 cm; ● Prezența Mt separate (1-3) în ggl regionali; ● Grad de diferențiere G2-3 	<p>Concordanța cu unul din următorii factori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RE și RP pozitivi cu HER2/neu negativ; ● Ki 67 ≤ 20 - 30%; ● RE și RP – negativi; ● Prezența invaziei tumorale vasculare.
<i>Risc maxim</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prezența Mt separate în ggl regionali (>1-3); ● Grad de diferențiere G3 	<p>Concordanța cu unul din următorii factori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RE și RP negativi; ● HER2/neu – pozitiv; ● Ki 67 > 30%.

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>PChT</i>	<i>HT</i>
Stadiul 0 (TisN0M0) Unicentric	Chirurgical		Operație organomenajantă sau mastectomie radicală cu biopsia ggl santinelă ± reconstrucție mamară	+	-	+
			-	-	-	
Multicentric	Chirurgical		Mastectomie radicală cu biopsia ggl santinelă ± limfodisecție± reconstrucție mamară	+	-	-
Multifocal	Chirurgical		Operație organomenajantă sau mastectomie radicală cu biopsia ggl santinelă ± limfodisecție± reconstrucție mamară	+	-	-
Cancerul Paget	Chirurgical		Mastectomie radicală	+	-	-
Stadiul I <i>Risc minim, intermediar</i>	Chirurgical		Operație organomenajantă	+	-	-
			Mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	-	-
<i>Risc maxim</i>	PChT	Chirurgical	Operație organomenajantă sau mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	+/-	+
			+	+/-	+	
Stadiul IIA <i>Risc minim, intermediar</i>		Chirurgical	Operație organomenajantă sau mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	-	-
			-	-	-	
<i>Risc maxim</i>	PChT	Chirurgical	Operație organomenajantă sau mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	+/-	+
			+	+/-	+	
Stadiul IIB <i>Risc minim, intermediar</i>	Chirurgical		Operație organomenajantă sau mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	+	+
			+	+	+	
<i>Risc maxim</i>	PChT	Chirurgical	Operație organomenajantă sau mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	+/-	+
			+	+/-	+	
Stadiul IIIA <i>Risc minim, intermediar</i>	PChT	Chirurgical	Mastectomie radicală ± reconstrucție mamară	+	+/-	+
			<i>Risc maxim</i>	PChT	Chirurgical	Mastectomie radicală
Stadiul IIIB, IIIC <i>Risc minim, intermediar</i>	PChT	Chirurgical	Mastectomie radicală	+	+/-	+
			<i>Risc maxim</i>	PChT	Chirurgical	Mastectomie radicală

C.2.5.11. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN FUNCȚIE DE STADIUL MALADIEI

Caseta 15.

<p>Stadiul 0 - (TisN0M0): Carcinomul ductal <i>in situ</i> (CDIS) Cancerul Paget</p> <p>Forma unicentrică</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) •Radioterapie <p>Forma multicentrică</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tratament chirurgical (mastectomie ± reconstrucție mamară) •Radioterapie 	<p>Stadiul I</p> <p>Risc minim, intermediar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) • Radioterapie <p>Risc maxim</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichimioterapie neoadjuvantă • Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) • Radioterapie • Hormonoterapie
<p>Stadiul IIA</p> <p>Risc minim, intermediar</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) •Radioterapie după operațiile organomenajante <p>Risc maxim</p> <ul style="list-style-type: none"> •Polichimioterapie neoadjuvantă •Tratament chirurgical (recomandabil mastectomie ± reconstrucție mamară, în caz de refuz - operație organomenajantă) •Radioterapie •Hormonoterapie 	<p style="text-align: center;">Stadiul II B</p> <p>Risc minim, intermediar</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) •Radioterapie •Hormonoterapie <p>Risc maxim</p> <ul style="list-style-type: none"> •Polichimioterapie neoadjuvantă •Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie ± reconstrucție mamară) •Radioterapie •Hormonoterapie
<p style="text-align: center;">Stadiul III A</p> <p>Risc minim, intermediar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichimioterapie neoadjuvantă • Tratament chirurgical (mastectomie ± reconstrucție mamară) • Radioterapie • Hormonoterapie <p>Risc maxim</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichimioterapie neoadjuvantă • Tratament chirurgical (mastectomie) • Radioterapie • Hormonoterapie 	<p style="text-align: center;">Stadiul III B, III C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risc minim, intermediar • Polichimioterapie neoadjuvantă • Tratament chirurgical (mastectomie) • Radioterapie • Hormonoterapie <p>Risc maxim</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichimioterapie neoadjuvantă • Tratament chirurgical (mastectomie) • Radioterapie • Hormonoterapie
<p>Stadiul IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichimioterapie paliativă (curativă) • Hormonoterapie • Radioterapie • Tratament simptomatic 	

C.2.5.12. PRINCIPIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN CGM

Caseta 16. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu CGM

Pregătirea preoperatorie pentru tratamentul chirurgical presupune efectuarea unei serii de investigații uzuale, de evaluare a funcției hepatice (transaminaze, bilirubina, etc.), renale (ureea, creatinina, etc.), și bineînțeles coagulograma, hemoleucograma, electrocardiograma și radiografia cutiei toracice. Scopul acestor investigații este de a evalua statusul general al pacientului și de a depista, eventual, alte afecțiuni infraclinice ale diferitor organe. Obligator este evaluarea imagistică pentru a depista eventuale diseminări ale neoplasmului mamar. Investigațiile necesare vor fi efectuate de către medicul de familie, iar pacienții se vor spitaliza cu rezultatele investigațiilor de laborator și a celor instrumentale în limitele normei. Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă, de dereglările metabolice, determinate de aceasta. În cazul necesității unei pregătiri de lungă durată, se va efectua în condițiile secțiilor specializate ale spitalelor raionale, iar în caz de patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil [7,8].

C.2.5.13. INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ ÎN CGM

Caseta 17. Principiile tratamentului chirurgical al CGM

În chirurgia glandei mamare se utilizează următoarele tipuri de intervenții chirurgicale:

1. **Radicale** - atunci când intervenția chirurgicală se efectuează în procesele neoplazice operabile (lipsa Mt la distanță și a recidivelor locale);
2. **Paliative** – cu scopul îmbunătățirii calității vieții pacienților, a stării generale și a funcțiilor organelor interne (în procesele avansate local sau/și general);
3. **Chirurgia metastazelor, a recidivelor locale** – posibilitatea rezecției complete a metastazelor sau/și a recidivelor locale;
4. **Reconstructive** - cu scopul corectării deficitelor funcționale sau estetice determinate de chirurgia excizională a formațiunii maligne.

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

Intervențiile chirurgicale efectuate în cadrul tratamentului CGM pot fi în volum de mastectomie sau operație organomenajantă. Alegerea tipului de intervenție chirurgicală se bazează atât pe extinderea și localizarea tumorii (dimensiunea, numărul de formațiuni, afectarea ganglionară), cât și pe baza caracteristicilor biologice ale acesteia [I, A].

Cele mai utilizate tipuri de intervenții chirurgicale sunt în prezent mastectomia radicală modificată tip Madden și operațiile organomenajante cu/fără biopsia ggl santinelă.

Intervenția chirurgicală poate fi efectuată cu scop paliativ sau curativ. Operația paliativă are drept scop reducerea intensității suferințelor pacientului și îmbunătățirea calității vieții. Aceste intervenții se folosesc în procesele maligne cu distrucție și/sau hemoragie.

Caseta 18. Tipuri de intervenții chirurgicale folosite în tratamentul cancerului mamar

Mastectomia (gr. mastos – mamela, ektome – excizie) reprezintă îndepărtarea chirurgicală a sânului. Aceasta poate fi unilaterală (înlăturarea unui singur sân) sau bilaterală (înlăturarea ambilor sâni) [I, A].

Obiectivul principal al intervențiilor radicale este cel oncologic, care vizează înlăturarea glandei mamare cu/fără ggl limfatici regionali, inclusiv cei interpectorali (Rotter).

Indicațiile mastectomiei în CGM:

- formele difuze ale cancerului mamar sau cancer mamar invaziv cu afectare cutanată sau invazia limfaticelor dermale
- microcalcificări suspecte răspândite difuz
- tumor masiv în raport cu sânul
- imposibilitatea obținerii marginilor de rezecție negative după una sau mai multe tentative
- invazia mușchilor pectorali
- recidivă locală după operație organomenajantă
- cancerul Paget

- cancer mamar la bărbat
- tumori multicentrice în asociere cu unul din următoarele criterii:
 - ✓ procesele maligne cu subtipul triplu negativ
 - ✓ formațiune ≥ 3 cm
 - ✓ mutații BRCA
 - ✓ CDIS multicentric.

Contraindicațiile mastectomiei:

- comorbidități severe (insuficiență cardiacă severă, patologii pulmonare decompensate, etc.)
- procese inflamatorii acute
- diseminare la distanță
- contraindicații anestezice
- eficacitate locală sporită a tratamentului neoadjuvant ce permite efectuarea operației organomenajante
- preferințe personale: pacienții care nu doresc să urmeze o mastectomie și preferă alte opțiuni de tratament, cum ar fi operația organomenajantă urmată de radioterapie, pot alege alternative dacă acestea sunt posibile din punct de vedere medical [I, A].

1. Mastectomia radicală (Halsted) – constă în înlăturarea GM, a mușchilor mic și mare pectoral și aria principală a drenajului limfatic. Tehnic, mastectomia Halsted oferă avantaje de evidare ganglionară largă și efectuată comod, dar în același timp este responsabilă de dezvoltarea sechelelor grave (limfedemul membrului superior, plexalgiile, aspectul inestetic al părții anterioare al toracelui, etc.) Este o tehnică chirurgicală istorică, actualmente este utilizată doar în cazurile, când tumora invadează în mușchii pectoral mare și/sau mic [I, A].

2. 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 diseecția corectă a zonei inter- și subpecturale [I, A].

3. Mastectomia radicală modificată (Madden) – reprezintă ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, cu evidarea largă axilară (nivelul I-III) și interpectorală, dar cu păstrarea ambilor mușchi pectorali: mare și mic. Metoda are avantaje incontestabile, fiind estetică și funcțională, mai puțin frecventă complicația prin limfostază a membrului superior homolateral [I, A].

4. Mastectomia Pirogov – este o tehnică chirurgicală, ce constă în înlăturarea GM cu evidarea ganglionilor limfatici axilari doar nivelul I. Se utilizează rar, doar în cazurile prezenței patologiei concomitente decompensate (afecțiuni cardio-vasculare severe, hepato-renale, diabet zaharat decompensat, etc.), care limitează posibilitatea intervenției chirurgicale extinse [I, A].

5. Mastectomia subcutanată – implică doar îndepărtarea țesutului glandular, cu păstrarea tegumentelor, mamelonului și areolei (dacă este posibil tehnic) [I, A]. Intraoperator se efectuează analiza morfopatologică extemporanee a zonei retromamelonare. În cazurile prezenței celulelor canceroase se păstrează doar tegumentele GM, cu înlăturarea complexului mamelono-areolar. În cazul lipsei contraindicațiilor poate fi efectuată reconstrucția imediată a GM.

6. Mastectomia simplă – constă în îndepărtarea glandei mamare fără limfodiseecție axilară [I, A]. Este efectuată în cazul lipsei afectării ggl santinelă după biopsia acestuia, cât și în cazul pacienților cu patologii somatice severe asociate și imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical radical.

7. Mastectomia sanitară – se efectuează în cazul tumorilor cu distrucție și/sau hemoragie. Scopul principal al intervenției rămâne înlăturarea masei tumorale, stoparea hemoragiei și, de regulă, poartă un caracter paliativ. În cazul hemoragiilor, intervențiile chirurgicale se efectuează în mod urgent [I, A].

Operațiile organomenajante (operațiile conservatoare de organ) includ lumpectomia sau cvadraneetomia (mastectomia parțială sau segmentară) cu/fără limfodiseecția ggl regionali. Loja tumorală se marchează cu cleme (clipsuri) metalice din titan, pentru facilitarea radioterapiei postoperatorii.

Mastectomia profilactică poate fi bilaterală sau contralaterală.

Indicațiile mastectomiei profilactice:

Absolute:

- mutații genetice BRCA1, BRCA2*;

Relative:

- modificări genetice non-BRCA (ex. PALB2, TP53, BARD1, CHEK2, CDH1, STK11, ATM, BRIP1, NF1, RADS1C, RADS1D, FANCC)*;

- anamneză familială agravată cu rezultat BRCA negativ sau neinformativitate referitor la prezența mutațiilor genetice;

- cancer mamar biologic agresiv (TNBC) în perioada reproductivă;

- radioterapie asupra organelor cutiei toracice în anamneză;

- dereglări de postură (mastectomie unilaterală în macromastie) [I, A].

Notă: decizia privind efectuarea mastectomiei profilactice va fi luată prin consiliu medical, bazată pe evaluarea riscurilor și beneficiilor în contextul specific al pacientului.

Limfodiseția ggl regionali (exenterația ganglionilor limfatici axilari) reprezintă înlăturarea ggl în timpul mastectomiei sau operației organomenajante. Eligibili pentru limfodiseția ggl regionali sunt următoarele grupe de pacienți:

- cN0 cu ggl santinelă poz (> 2 ggl);

- formele difuze ale cancerului mamar;

- recidivă locală cu cN1-2 (palpator și morfologic);

- cancer mamar ocult cu ggl regionali metastatici;

- limfodiseție regională incompletă anterior cu suspexție clinică la ggl reziduali [I, A].

Biopsia excizională (rezeția sectorală cu anestezie generală/locală) – reprezintă excizia formațiunii cu examen histopatologic extemporaneu. Este indicată în următoarele situații:

a) discordanță între datele imagistice (mamografie/ecografie/IRM) și rezultatul biopsiei cu ac gros Tru-Cut;

b) material neinformativ în rezultatul biopsiei cu ac gros Tru-Cut (ex. material insuficient, hemoragie) – 2 bopsii;

c) suspexție de malignizare ale unei formațiuni benigne confirmate anterior prin biopsia cu ac gros Tru-Cut;

d) hiperplazie atipică (ductală sau lobulară) sau CLIS în rezultatul biopsiei cu ac gros Tru-Cut;

e) suspexție la cancer Paget [I, A].

Reconstrucția glandei mamare post-operatorie - o opțiune terapeutică importantă pentru pacienții care au suferit o operație de mastectomie sau o intervenție chirurgicală organomenajantă, contribuind la îmbunătățirea imaginii corporale și a calității vieții. Aceasta poate fi realizată **imediat**, în timpul aceleiași intervenții chirurgicale de mastectomie, sau **tardiv**, după finalizarea tratamentului specific, incluzând chimioterapie și/sau radioterapie.

Decizia referitoare la momentul și tipul reconstrucției mamare depinde de mai mulți factori, inclusiv:

- **Starea generală de sănătate a pacientului:** anumite condiții medicale, cum ar fi bolile cardiovasculare, diabetul zaharat sau fumatul, pot influența alegerea tehnicii de reconstrucție și momentul acesteia.

- **Necesitatea unui tratament adjuvant (radioterapie și/sau chimioterapie):** radioterapia poate influența reconstrucția, întrucât aceasta poate afecta calitatea pielii și capacitatea de regenerare. În astfel de cazuri, reconstrucția poate fi întârziată pentru a permite finalizarea tratamentului adjuvant.

Este important ca pacientul să fie implicat în decizia privind tehnica de reconstrucție, iar aceasta va fi aleasă ținând cont de preferințele sale, de factorii anatomici, dar și de planul de tratament oncologic [I, A].

Tipuri de reconstrucție mamară:

1. **Reconstrucție imediată:**

Se realizează imediat după mastectomie, în cadrul aceleiași intervenții chirurgicale. Aceasta poate include utilizarea de *implanturi mamare* sau *țesut propriu* al pacientului (flapuri) [I, A].

Reconstrucția imediată poate reduce timpul de recuperare psihologică și fizică al pacientului și poate duce la o cicatrizare mai estetică. Totuși, în cazul în care se planifică tratamente adjuvante (radioterapie), reconstrucția imediată poate necesita o planificare atentă a tehnicii, pentru a preveni complicațiile legate de radioterapie.

Tehnici de reconstrucție mamară imediată:

Reconstrucția cu implanturi mamare

- *Implanturi saline sau cu gel de silicon:* una dintre cele mai comune tehnici de reconstrucție imediată presupune utilizarea implanturilor pentru a recrea volumul. După mastectomie, se poate plasa un implant sub mușchiul pectoral sau, în unele cazuri, anterior acestuia.
- *Expander tisular:* dacă țesutul disponibil este insuficient pentru a susține un implant imediat, se poate utiliza un expander tisular.

Reconstrucția cu țesut propriu (flapuri). Reconstrucția mamară imediată cu țesut propriu presupune utilizarea de țesut (adipos, piele, și uneori mușchi) prelevat din alte zone ale corpului pentru a reconstrui sânul [I, A]. Aceasta poate include mai multe tipuri de flapuri:

- *Flapul DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator Flap)* - una dintre cele mai moderne și eficiente tehnici, în care se prelevează țesut de pe abdomen (piele și grăsime), dar fără a afecta mușchii abdominali. Această tehnică oferă un rezultat mai natural și o recuperare relativ rapidă.
- *Flapul TRAM (Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap)* - implică prelevarea de țesut abdominal, inclusiv mușchiul rectus abdominal. Este o tehnică mai invazivă decât flapul DIEP și poate necesita o recuperare mai lungă.
- *Flapul latissimus dorsi* – în această tehnică, țesutul (piele și mușchi) este prelevat din partea superioară a spatelui (zona latissimus dorsi) și transferat în zona sânelui pentru reconstrucție [I, A].

Reconstrucția combinată (implant + flap). Uneori, reconstrucția mamară imediată poate implica o combinație între utilizarea unui implant și a unui flap de țesut propriu. De exemplu, se poate plasa un implant pentru a adăuga volum, iar un flap poate fi utilizat pentru a recrea conturul natural al sânelui, îmbunătățind astfel aspectul estetic. Această tehnică este aleasă atunci când implanturile singure nu sunt suficiente pentru a recrea un sân natural [I, A].

2. Reconstrucția tardivă:

Aceasta are loc la o perioadă de timp după mastectomie, în general după finalizarea tratamentului specific oncologic. Poate fi indicată atunci când tratamentele adjuvante afectează structura țesutului mamar sau atunci când pacienta nu dorește să efectueze reconstrucția imediat din diverse motive. Reconstrucția întârziată poate include utilizarea de implanturi, expander sau țesut propriu [I, A].

Tehnici de reconstrucție mamară tardivă:

Reconstrucția cu implanturi mamare. Aceasta este una dintre cele mai frecvent utilizate tehnici de reconstrucție mamară tardivă. Se utilizează un expander pentru a extinde treptat țesutul mamar rămas, iar după câteva luni (de obicei între 6 și 12 luni), expanderul este înlocuit cu un implant mamar permanent, care poate fi cu soluție salină sau gel de silicon.

Reconstrucția cu flapuri (țesut propriu). Această tehnică presupune utilizarea țesutului propriu al pacientului pentru a reconstrui sânul, fie din zona abdomenului, fie din alte regiuni ale corpului (coapse, spate). Există mai multe tipuri de flapuri:

- *Flapul DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator Flap)* - țesutul este prelevat de pe abdomen, fără a afecta mușchii abdominali, ceea ce oferă un rezultat estetic mai bun și o recuperare mai rapidă.
- *Flapul TRAM (Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap)* - în acest caz, se prelevează țesutul împreună cu un mușchi abdominal. Această tehnică poate fi mai invazivă și necesită o recuperare mai lungă.
- *Flapul latissimus dorsi* - țesutul este prelevat din mușchiul latissimus dorsi, și este transferat în zona glandei mamare pentru a reconstrui volumul.
- *Flapul gluteal sau de coapsă* - se prelevează țesut din zona coapsei sau mușchilor gluteali, fiind o opțiune utilă în cazuri de reconstrucție mamară mai complexă [I, A].

Reconstrucția combinată (implant + flap). În unele cazuri, este necesar să se combine implanturile mamare cu țesut propriu pentru a obține un rezultat estetic mai bun. De exemplu, se poate folosi un flap DIEP pentru a adăuga volum suplimentar în jurul implantului, creând astfel un sân mai natural. Reconstrucția cu expander și flap. Aceasta presupune utilizarea unui expander pentru a crea spațiu în zona mamară, urmată de reconstrucția cu flapuri de țesut propriu. Această metodă poate fi aleasă când pacientul are o cantitate insuficientă de țesut pentru reconstrucție imediată.

Complicații și riscuri:

- infecție: infecțiile pot apărea în zona inciziei sau în jurul implantului, necesitând tratament cu antibiotice sau, în cazuri severe, îndepărtarea implantului.
- hematom: colecție de sânge în jurul locului chirurgical, care poate necesita intervenție chirurgicală suplimentară pentru a drena colecția de sânge.
- serom: poate necesita drenaj cu ajutorul unui ac sau a unei seringi.
- durere și disconfort: durerea postoperatorie este comună și poate varia în intensitate.
- dificultăți de regenerare a plăgilor postoperatorii, inclusiv și necroza tisulară.
- contractură capsulară: formarea unei capsule dure în jurul implantului, care poate provoca durere și deformarea sânelui, necesitând uneori îndepărtarea sau înlocuirea implantului.
- deplasarea implantului: implanturile mamare pot să se deplaseze din poziția corectă ceea ce poate necesita intervenții chirurgicale suplimentare.
- asimetrie: sânii pot deveni asimetrici în formă sau dimensiune după intervenție.
- modificări de sensibilitate: pacienții pot acuza modificări ale sensibilității sânelui sau ale mamelonului, care pot fi temporare sau permanente.
- complicații postanestezice.
- riscuri estetice: rezultatul estetic poate să nu coincidă așteptărilor, necesitând intervenții chirurgicale de corecție [I, A].

Contraindicații generale pentru reconstrucția mamară:

1. Cancer metastatic sau recidivant:

- o *Metastaze:* în cazul unui cancer metastatic sau recidivant, reconstrucția mamară poate fi contraindicată până când cancerul este controlat sau tratat.
- o *Tratament activ:* dacă pacientul urmează tratamente specifice care afectează direct sau indirect opțiunile de reconstrucție [I, A].

2. Tratament adjuvant în curs:

- o *Radioterapie:* dacă pacientul urmează radioterapie în zona sânelui operat, reconstrucția imediată poate fi contraindicată din cauza efectelor negative ale radioterapiei asupra pielii și țesuturilor.
- o *Chimioterapie:* chimioterapia poate afecta starea generală a pacientului și capacitatea de a tolera intervenția chirurgicală și recuperarea ulterioară [I, A].

3. Comorbidități medicale majore:

- o *Afecțiuni cardiace severe:* problemele cardiace severe sau alte afecțiuni cronice care ar putea crește riscurile chirurgicale și postoperatorii.
- o *Afecțiuni pulmonare:* probleme respiratorii severe care pot influența capacitatea de recuperare postoperatorie [I, A].

4. Starea locală a țesuturilor:

- o *Necroza pielii:* dacă țesutul pielii este compromis sau nu a fost suficient conservat, reconstrucția imediată poate fi contraindicată.
- o *Infecții:* infecțiile acute în zona postoperatorie pot împiedica efectuarea reconstrucției până când infecția este tratată [I, A].

5. Probleme de regenerare:

- o *Dificultăți de regenerare:* pacienții care au avut anterior dificultăți de regenerare a plăgilor pot avea risc de complicații suplimentare după reconstrucție [I, A].

6. Probleme de conformație a țesuturilor:

- o *Starea țesuturilor:* deteriorarea semnificativă a țesuturilor din cauza tratamentului anterior sau a stării generale poate afecta opțiunile de reconstrucție [I, A].

7. Așteptări nerealiste sau psihologice:

- *Așteptări nerealiste*: pacienții cu așteptări nerealiste privind rezultatul reconstrucției pot avea nevoie de consiliere suplimentară înainte de a opta pentru reconstrucție.

Contraindicații specifice pentru reconstrucția imediată:

1. **Cancer avansat**: când mastectomia este efectuată din cauza unui cancer avansat care necesită un tratament suplimentar imediat.
2. **Complicații chirurgicale**: riscuri chirurgicale crescute în timpul sau după mastectomie care pot împiedica reconstrucția imediată (hemoragie, dificultăți tehnice, complicații anestezice, etc.).
3. **Factori anatomici nefavorabili**: în unele cazuri, anatomia pacientului (de exemplu, o cantitate insuficientă de țesut mamar rămas) poate face reconstrucția imediată mai dificilă sau riscantă. Dacă țesutul disponibil nu permite o reconstrucție adecvată, poate fi recomandată amânarea acesteia [I, A].

Contraindicații specifice pentru reconstrucția întârziată:

1. **Recidiva cancerului**: dacă cancerul este recidivant, reconstrucția întârziată poate fi amânată sau evitată până la stabilizarea maladiei.
2. **Starea țesuturilor**: dacă țesuturile care urmează să fie utilizate pentru reconstrucție (flapuri) nu sunt viabile sau au fost afectate de tratamentele anterioare.
3. **Starea generală de sănătate a pacientului**: dacă pacientul suferă de condiții de sănătate care ar putea afecta procesul de vindecare post-operatorie (cum ar fi afecțiuni cronice netratate, tulburări de coagulare a sângelui sau fumatul activ), reconstrucția poate fi amânată sau anulată [I, A].

Caseta 19. Conduita perioperatorie

- În caz de prezența durerilor - administrarea preparatelor analgezice în decurs de 3-5 zile postoperator.

Etapa I – analgezice (sol. Paracetamolium 120 mg/5 ml – 100 ml i.v.), anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori selectivi COX-2 (15-20 mg/kg i.v.).

Etapa II a - Opioizi (treapta I — analgetice non opioide (AINS, sol. Paracetamolium 120mg/5 ml – 100 ml i.v., tab. Metamizoli natrium 500 mg per os); treapta a II-a — analgetice opioide slabe (sol. Tramadolium hydrochloridum 50mg/ml – 2 ml i.m.); treapta a III-a — analgetice opioide puternice (sol. Morphinum 10 mg i.m.)).

- Profilaxia pre/intraoperatorie cu antibiotice din grupul penicilinelor și cefalosporinelor (sol. Cefuroximum 1,5 g i.v. + sol. Metronidazoli natrium 500 mg i.m. sau sol. Cefaperazonum 1 g i.v. Pentru pacienții alergici la peniciline și cefalosporine – sol. Clindamycinum 900 mg i.v. sau sol. Vancomycinum 15 mg/kg i.v. fie cu sol. Gentamicinum 5 mg/kg i.v., sau sol. Ciprofloxacinum 400 mg i.v. Sol. Levofloxacinum 500 mg i.v. este o alternativă rezonabilă. Metronidazolul plus o aminoglicozidă sau fluorochinolonă sunt, de asemenea, regimuri alternative acceptabile.
- Tratament antibacterian în cazurile tumorilor cu distrucție și/sau patologiei concomitente: obezitate gr. III-IV, diabet zaharat, etc.
- Tromboprofilaxie conform riscului tromboembolic existent. Administrarea Heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) – sol. Nadroparini calcium, sol. Enoxaparini natrium + ciorapi anti-embolism + mobilizare precoce.

Dozarea Enoxaparini natrium:

- <50 kg-20mg s.c.
- 50-100 kg-40 mg s.c.
- 100-150 kg-80 mg s.c.
- 150 kg-120 mg s.c.

Dozarea Nadroparini calcium 2850 UA- 5700 (0,3-0,6ml /zi s.c.) - în funcție de risc și de greutatea pacientului.

Pacient cu insuficiență renală (RFG <30 ml/min/ 1m⁷³ m³):

- <100 kg – sol. Enoxaparini natrium 20 mg s.c.
- >100 kg – sol. Heparini natrium 5000 s.c.

Pacienții se externează a 5-7-a zi postoperator sub supravegherea medicului de familie sau/și oncolog de la locul de trai cu revenirea în cabinetul de profil din cadrul CCD IO pentru deciderea conduitei ulterioare de tratament după primirea rezultatului histologic definitiv.

C.2.5.14. RADIOTERAPIA CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Caseta 20. Indicații pentru radioterapie în CGM:

I. Radioterapia adjuvantă - după operație organomenajantă sau mastectomie radicală [I, A].

1. Carcinom mamar non-invaziv (intraepitelial):

- iradierea totală a sânului după operație organomenajantă.
- în cazul riscului scăzut de recidivă locală, CDIS cu risc scăzut (tumor <1 cm, grad nuclear mic/intermediar, margini rezecție sigure-R0) iradierea se poate omite (după caz).

2. Carcinom mamar invaziv după operație organomenajantă:

- radioterapie adjuvantă, iradierea întregului sân și a boostului (patul tumoral, în cazul prezenței clipselor metalice, ce oferă o reducere suplimentară a recurenței locale) [I, A].

3. Carcinom mamar invaziv operat radical:

- radioterapie adjuvantă la pacienți cu N+
- toate pacientele cu risc ridicat > 3 ggl pozitivi
- tumori T3-T4 indiferent de statusul ganglionar.

Iradierea locoregională implică iradierea peretelui toracic ipsilateral și ggl regionali [I, A].

4. Carcinom mamar invaziv inoperabil, non-metastatic:

Terapie sistemică primară, urmată de evaluarea răspunsului:

- proces rezectabil - intervenție chirurgicală urmată de radioterapie adjuvantă;
- proces inoperabil - radioterapie cu evaluarea statutului local (la 45-50 Gy);
- proces operabil sau radioterapie definitivă.

II. Boală recidivantă loco-regională:

În cazul pacienților care au fost iradiați anterior, în cazuri selective este posibilă reiradierea, cu evaluarea prealabilă a statutului local, anterior supus iradierii.

III. Boală metastatică osoasă:

În cazul metastazele osoase.

În fractura osoasă a osului tubular, se impune evaluare ortopedică, stabilizare chirurgicală, urmată de radioterapie.

În compresiunea medulară - decompresiune chirurgicală, urmată de radioterapie paliativă sau radioterapie decompresivă (după caz) [I, A].

IV. Metastaze cerebrale:

- unice sau în număr mic, ce pot fi rezectate, vor fi tratate chirurgical, urmate de iradierea întregului creier.
- metastazele multiple, inoperabile (după caz, în lipsa datelor patomorfologice - confirmate prin Consiliul Medical Multidisciplinar) pot fi iradiate.
- radiochirurgia este o alternativă pentru anumite metastaze nerezectabile [I, A].

Prescripții de doză:

Fracționare convențională și fracționări modificate ale dozei:

Sân operat conservator:

- Fracționare convențională:

- doza totală=50 Gy/25 fracții/ 2 Gy/fracție/5 săptămâni/sân
- boost:10-16 Gy/2 Gy/fracție/patul tumoral (electroni sau fotoni).

- Fracționare modificată (hipofracționare):

- doza totală 40.05 Gy/15 fracții/2.67Gy/fracție/3săptămâni+SIB(boost integrat)48 Gy/15 fracții;

- doza totală 40.05 Gy/15 fracții/2.67Gy/fracție/3săptămâni;

- doza totală=42.5 Gy/16 fracții/2.65 Gy/fracție [I, A].

Peretele toracic și zonele ganglionare:

Radioterapie fracționară convențională:

- doza totală=50 Gy/25 fracții/ 2 Gy/fracție/5 săptămâni sau

- DT=50.4 Gy/28 fracții/1.8Gy/ fracție/5-6 săptămâni (cazuri excepționale);

Fracționare modificată (hipofracționare):

Doza totală 40.05 Gy/15 fracții/2.67Gy/fracție/3săptămâni [I, A].

Radioterapie paliativă: (doze și fracționarea selectate individual, corespunzător cazului):

Metastaze osoase:

- DT=8 Gy/1 fracție;

- DT=20 Gy/5 fracții/5 zile;

- DT=20 Gy/4 fracții/4 zile.

- DT=30 Gy/10 fracții/2 săptămâni, pentru metastaze la nivelul coloanei vertebrale cervicale, cerebrale, ganglionare, meningeale [I, A].

Tumori inoperabile, avansate local:

DT=36 Gy/6 fracții/6 săptămâni, la pacienți vârstnici/comorbidități.

Metastazele cerebrale:

Se dezvoltă la 20-30% dintre pacienții diagnosticați cu cancer mamar.

Aproximativ 2/3 dintre pacienții cu metastaze intracerebrale, au leziuni multiple (> 3).

Circa 80% din metastazele intracerebrale sunt localizate mai frecvent supratentorial, lobii frontali și parietali.

Tratamentul metastazelor intracerebrale este multidisciplinar (chirurgical, radioterapic, corticosteroizi, chimioterapic, hormonoterapic, etc). Scopul radioterapiei este paliativ [I, A].

Doze: radioterapia paliativă, iradierea totală a creierului (WBRT):

Doza totală - 30 Gy/10 fracții sau

Doza totală - 37.5 Gy/15 fracții

Pacienților cu focar unic metastatic se recomandă tratamentul chirurgical, urmat de radioterapie.

Tehnica iradierii se decide în dependență de statutul pacientului, speranța de viață [I, A].

Conform studiilor, în cazul pacienților cu una sau 3 leziuni metastatice, după rezecție și SRS (radiochirurgia fracționată), fără WBRT, au fost păstrate mai bine funcțiile neurocognitive, însă contează volumul tumoral total [5].

Beneficiul este în cazul unei singure leziuni, de până la 2.5 cm., iar SRS s-a dovedit a fi un tratament sigur.

Pentru pacienții cu metastază cerebrală unică, fără extensie extracerebrală, statut de performanță bun, vârsta tânără, se recomandă și radioterapie cu boost integrat (WBRT+SIB) [I, A].

Tehnica de iradiere și selectarea individuală pentru fiecare caz în parte.

Numărul de focare ce pot fi iradiate prin tehnica WBRT+SIB (boost integrat) sunt între 1 și 8.

Doze recomandate:

Doza totală=25 Gy/10 fracții + SIB 35 Gy/10 fracții

Doza totală=30 Gy/10 fracții + SIB 40 Gy/10 fracții

Doza totală=30 Gy/12 fracții + SIB 42 Gy/12 fracții

Contraindicații relative către RT:

1. starea gravă a pacientului, ECOG>2

2. patologia respiratorie, cardiacă, hepatică, renală (insuficiența renală), decompensată

3. anemia (Hb<80 g/l), leucopenie (L<3x10⁹/l), trombocitopenie (Tr<150x10⁹/l), ce pot fi rezolvate medicamentos

4.sarcina

6. tuberculoza, faza activă

7. tromboza venoasă în faza activă

8. epilepsia (crize pe fon de tratament anticonvulsivant)

9. necroza, distrucția țesuturilor cu hemoragie din tumoare

10. boala metastatică difuză, intoxicație canceroasă

11. obezitatea gr. III-IV (>120 kg)

12. maladii infecțioase cu febrilitate > 38⁰C

13. infarct miocardic < de 5-6 luni, stare post AVC > 6-12 luni

14. claustrofobia.

Contraindicații absolute către RT:

1. cașexia
2. anemie (Hgb<80 g/l), leucopenie (L<3x10⁹/l), trombocitopenie (Thr<150x10⁹/l) - *metaplazice* cu afectarea măduvei hematogene
3. afectarea postradiantă a țesuturilor (fibroza postactinică), ca urmare a radioterapiei anterioare
4. patologii psihiatrice, comportament neadecvat
5. afectări ale țesutului conjunctiv (sclerodermia, lupus eritematos sistemic) [I, A].

Conduita în cadrul tratamentului:

- a. Analiza generală a sângelui - 1 dată în 10 zile.
- b. Profilaxia/tratamentul dermatitei postradiante (aplicarea unguentelor cu Methyluracilum sau aerosol/cremă Panthenol, Solcoseril*, Dexpanthenolum + Chlorhexidinum, Dexpanthenolum, ș.a.) [4-6].

C.2.5.15. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN CGM

Caseta 21. Principiile efectuării PChT în CGM.

Strategia terapeutică este influențată de: stadiul TNM al bolii, nivelul receptorilor de estrogen (RE) și progesteron (RP), expresia HER2/neu, gradul de diferențiere (G) și indicele de proliferare a tumorii (Ki67), invazia vasculară și perineurală, vârstă, statusul menstrual [I, A].

CGM în stadiile incipiente - 0, I, IIA, IIB, IIIA, primar operabil

✓ Stadiul 0 (TisN0M0), cancerul ductal *in situ*

Poate fi considerată hormonoterapia adjuvantă:

- Tab. Tamoxifenum 20 mg per os zilnic timp de 5 ani pentru toate pacientele indiferent de funcția reproductivă;
- cu unul din inhibitorii aromatazei – tab. Letrozolum 2,5 mg per os, tab. Anastrozolum 1 mg per os, tab. Exemestanum* 25 mg per os zilnic timp de 5 ani pentru pacientele în menopauză.

Supresia funcției ovariene sau chimioterapia nu sunt indicate.

✓ Principiile generale ale terapiei medicale adjuvante/post-neoadjuvante a CGM invaziv

La planificarea tratamentului medical adjuvant se vor lua în considerație prognosticul, rezultatul pozitiv scontat al tratamentului adjuvant, patologiiile concomitente, reacțiile adverse posibile, preferințele pacientului. Planul tratamentului medical adjuvant se bazează pe apartenența tumorii primare unuia din subtipurile molecular-biologice ale cancerului glandei mamare (*vezi* Tabelul 4, 5), stadiul bolii și factorii de prognostic [I, A].

La pacienții cu tumori de dimensiuni mici ($\leq 0,5$ cm) în asociere cu N, care sunt calificate ca fiind cu prognostic favorabil, terapia medicală adjuvantă are o eficiență minimală. Recomandarea hormonoterapiei adjuvante în tumorile hormonodependente în aceste cazuri are ca scop profilaxia tumorilor contralaterale [I, A].

Tratamentul medical adjuvant trebuie început cu chimioterapia, dacă ea este indicată [I, A]. Nu este recomandată administrarea concomitentă a antraciclinelor și terapiei anti-HER2/neu. După administrarea schemelor cu antraciclina urmează tratamentul cu taxani, care trebuie să fie efectuat concomitent cu terapia anti-HER2/neu dacă ultima este indicată [I, A]. Tratamentul hormonal, trebuie început după finisarea chimioterapiei și poate fi administrat concomitent cu terapia anti-HER2/neu [I, A]. Dacă este indicată radioterapia, ea trebuie începută după finisarea chimioterapiei și poate fi aplicată concomitent cu hormonoterapia și terapia anti-HER2/neu [I, A], inclusiv cu terapia post-neoadjuvantă cu Trastuzumabum emtansinum și cu terapia post-neoadjuvantă cu Capecitabinum în CGM triplu negativ și înainte de Olaparibum în CGM triplu negativ BRCA asociat.

Chimioterapia adjuvantă, de regulă, nu este recomandată pacienților, care au administrat volumul standard de chimioterapie neoadjuvantă, excepție fiind pacienții cu CGM triplu negativ și HER2/neu pozitiv cu tumoare reziduală. În cazurile, când din diferite motive planul de chimioterapie neoadjuvantă nu a fost realizat complet, în perioada postoperatorie se recomandă administrarea ciclurilor de tratament restante [10-15,29].

Tabelul 4. Definițiile subtipurile molecular-biologice ale CGM (Conferința Internațională de cancer de sân St. Gallen, 2023)

Subtip	Caracteristica clinico-patologică
<i>Luminal A</i>	Prezența tuturor factorilor: <ul style="list-style-type: none"> - RE pozitivi - RP pozitivi $\geq 20\%$ - HER2/neu negativ - Ki67 $\leq 20\%$
<i>Luminal B (HER2/neu negativ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RE pozitivi - HER2/neu negativ Și prezența unuia dintre următorii factori: <ul style="list-style-type: none"> - RP $< 20\%$ - Ki67 $\geq 30\%$ - Risc înalt de recidivă la analiza multigenică (dacă este accesibilă)
<i>Luminal B (HER2/neu pozitiv)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RE pozitivi - HER2/neu pozitiv - RP oricare - Ki67 oricare
<i>HER2/neu pozitiv (non-luminal)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RE și RP negativi - HER2/neu pozitiv - Ki67 oricare
<i>Bazal (triplu negativ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RE, RP, HER2/neu negativi - Ki67 oricare

* - la prezența valorii Ki67 în limitele 21-29% (intermediar) tactica tratamentului va fi determinată în corespundere cu alți factori de prognostic (vârsta, funcția reproductivă, stadiul bolii, varianta morfologică, gradul de diferențiere).

Tabelul 5. Selectarea variantei de terapie medicală adjuvantă în funcție de subtipul biologic și stadiul maladiei

Subtipul molecular al tumorii	Varianta terapiei adjuvante recomandate	Comentarii
<i>Luminal A</i>	De regulă, numai terapia endocrină.	Chimioterapia poate fi indicată în cazul de afectării metastatice a 4 și mai mulți ganglioni limfatici regionali; se recomandă următoarele protocoale: <ul style="list-style-type: none"> - DC (Docetaxelum + Cyclophosphamidum*, 4 cicluri, de preferință) sau - AC/EC (4 cicluri).
<i>Luminal B (HER2/neu negativ)</i>	Terapia endocrină + chimioterapia – pentru majoritatea pacienților.	În cazul T1a-b (≤ 10 mm) și N0 – numai hormonoterapia. În restul cazurilor suplimentar la hormonoterapie: <ul style="list-style-type: none"> - în T1c-T2, N0-1: de considerat chimioterapia în cazurile de G3 sau RE $< 10\%$ sau Ki67 $> 30\%$ conform protocoalelor DC (4 cicluri) sau AC/EC (4 cicluri), iar pentru pacientele în premenopauză în locul chimioterapiei poate fi considerată supresia funcției ovariene în combinație cu Tamoxifenum sau inhibitori ai aromatazei; - în T3 sau N2: chimioterapia pentru majoritatea pacienților conform protocoalelor DC (6 cicluri) sau AC/EC 4 cicluri + 4 cicluri cu Docetaxelum sau 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 3 săptămâni);

		- în cancerul invaziv lobular, N0-1 chimioterapia nu este recomandată.
<i>Luminal B (HER2/neu pozitiv)</i>	Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu + terapia endocrină.	În T1a (≤ 5 mm) și N0 – hormonoterapia adjuvantă, chimioterapia și Trastuzumabum nu sunt indicate. În T1b,c (≥ 5 mm, ≤ 20 mm) și N0 – Trastuzumabum timp de 12 luni în combinație cu unul din protocoale: 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 3 săptămâni) sau DC 4 cicluri. În T2-3 (> 20 mm) sau N+ - Trastuzumabum \pm Pertuzumabum timp de 12 luni în combinație cu unul din următoarele protocoale de chimioterapie: DC (6 cicluri) sau AC/EC 4 cicluri + 4 cicluri cu Docetaxelum sau 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 3 săptămâni); După finalizarea chimioterapiei se va administra hormonoterapia concomitent cu terapia anti-HER2/neu.
<i>HER2/neu pozitiv (non-luminal)</i>	Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu.	În T1a (≤ 5 mm) și N0 – terapia sistemică nu este indicată. În T1b, c (> 5 mm, ≤ 20 mm) și N0 – Trastuzumabum timp de 12 luni în combinație cu unul din următoarele protocoale de chimioterapie: DC (4 cicluri) sau cu Docetaxelum sau 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 3 săptămâni); În T2-3 (> 20 mm) sau N+ - Trastuzumabum \pm Pertuzumabum timp de 12 luni în combinație cu unul din următoarele protocoale de chimioterapie: Docetaxelum + Carboplatinum (6 cicluri) sau AC/EC 4 cicluri + 4 cicluri cu Docetaxelum sau 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 3 săptămâni); După finalizarea chimioterapiei va fi continuată terapia anti-HER2/neu.
<i>Bazal (triplu negativ)</i>	Chimioterapia. Regimul optimal nu este stabilit. Este rațională aplicarea schemelor cu includerea antraciclinelor și taxanilor.	În T1a (≤ 5 mm) și N0 – terapia sistemică nu este recomandată. În T1b, N0 poate fi considerată chimioterapia – 4 cicluri DC. În T1c-T3 sau N+ - chimioterapia cu antracicline și taxani - 4 cicluri AC/EC (de preferință cu interval de 2 săptămâni) + 12 cicluri săptămânale de Paclitaxelum (ca alternativă 4 cicluri cu interval de 2 săptămâni) sau 4 cicluri cu Docetaxelum dacă nu este posibilă administrarea de Paclitaxelum. Includerea preparatelor de platină în protocoalele de chimioterapie adjuvantă în practica de rutină nu se recomandă. Aceste preparate pot fi considerate pentru includerea în protocoalele de chimioterapie neoadjuvantă.

Caseta 22. Selectarea chimioterapiei

✓ Chimioterapia adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-negativ

Termenul optimal de inițiere a chimioterapiei adjuvante/post-neoadjuvante în lipsa complicațiilor chirurgicale este de 4-6 săptămâni după efectuarea operației, iar în prezența complicațiilor – după rezolvarea lor [I, A]. Recomandarea chimioterapiei adjuvante peste 3 luni după efectuarea tratamentului chirurgical nu este rezonabilă.

Chimioterapia adjuvantă și neoadjuvantă se va administra cu respectarea dozelor optime ale preparatelor și intensității tratamentului cu evitarea reducerii neargumentate a dozelor și măririi intervalului între cicluri. Este recomandată aplicarea secvențială a antraciclinelor și taxanilor [I, A]. Preferabil, este recomandată administrarea săptămânală a preparatului Paclitaxelum, în special în cancerul mamar triplu negativ [I, A]. Poate fi administrat Paclitaxelum în doza 175 mg/m^2 la fiecare

2 săptămâni cu suport hematologic. Recomandarea de Paclitaxelum la 3 săptămâni poate reprezenta o alternativă, dar este considerată mai puțin eficientă.

Protocoalele doze-dense (dd) trebuie considerate în variantele cu proliferare tumorală pronunțată (Ki-67 înalt și/sau G3) și primordial în CGM triplu negativ [I, A].

Doxorubicinum poate fi substituit cu Epirubicinum* în proporția corespunzătoare 1:1,5-2.

În caz de suportare satisfăcătoare doza preparatului Docetaxelum poate fi majorată de la 75 mg/m² la 100 mg/m², dar cu administrarea ulterioară cu scop profilactic a preparatului Filgrastimum în mod obligatoriu.

Pacienților cu CGM triplu negativ, care au administrat chimioterapie neoadjuvantă cu includerea antraciclinelor și taxanilor în volum standard deplin, în prezența tumorii reziduale le va fi recomandată administrarea de Capecitabinum timp de 6-12 luni în funcție de regimul selectat [I, A]. Dacă este indicată radioterapia adjuvantă, ea poate fi realizată concomitent cu Capecitabinum. Pacientelor cu CGM triplu negativ BRCA asociat după administrarea chimioterapie neoadjuvante în volum standard în prezența tumorii reziduale invazive (ypT ≥ 1b, ypN+) se recomandă administrarea cu scop adjuvant a preparatului Olaparibum cu durată până la un an [I, A]. Dacă este indicată radioterapia adjuvantă, ea va fi efectuată înainte de inițierea administrării preparatului Olaparibum [17-31].

Protocoale de terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-negativ

AC (EC) × 4-6: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4-6 cicluri.

AC (EC) × 4 → D × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; → sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

AC (EC) × 4 → P × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări.

AC (EC) × 4 → P × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

ddAC (EC) × 4 → ddP × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri.

ddAC (EC) × 4 → P × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări.

DC × 4-6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4-6 cicluri.

CMF: sol. Cyclophosphamidum* 100 mg/m² per os 1-14 zi; sol. Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 4 săptămâni, 6 cicluri.

CMF₂: sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri.

Tab. Capecitabinum: 2000-2500mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni până la 6 luni sau 1300 mg/m² per os în 2 prize, zilnic, până la un an.

Tab. Olaparibum: 300 mg per os 2 ori pe zi, zilnic, până la un an.

Hemostimularea profilactică primară se va efectua cu sol. Filgrastimum 5 mcg/kg s.c. peste 24 ore după administrarea chimioterapie până la 3-5 zile minimal sau până la normalizarea numărului de neutrofile.

✓ Terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-pozitiv

Terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2-pozitiv include chimioterapia, dacă aceasta nu a fost administrată preoperator, terapia anti-HER2/neu, terapia hormonală, dacă tumora este pozitivă după conținutul de RE și RP [I, A].

Pacienților, cărora la I etapă li s-a efectuat intervenția chirurgicală fără terapie neoadjuvantă, în cazurile cu pT1N0 va fi recomandat Trastuzumabum timp de 12 luni în combinație cu chimioterapia cu Paclitaxelum săptămânal 12 administrări (sau 4 cicluri la fiecare 3 săptămâni în doze respective) sau conform protocolului DC 4 cicluri cu sau fără hormonoterapie ulterioară în funcție de conținutul RE și RP [I, A].

În cazurile cu pT_{oricare}N1M0 va fi recomandat Trastuzumabum timp de 12 luni în combinație cu chimioterapia cu Docetaxelum + Carboplatinum 6 cicluri sau cu AC/EC 4 cicluri + Docetaxelum 4 cicluri sau Paclitaxelum săptămânal 12 administrări (sau 4 cicluri la fiecare 3 săptămâni în doze respective) cu sau fără hormonoterapie ulterioară în funcție de conținutul RE [I, A].

În cazurile cu pT_{oricare}N2-3 sunt recomandate Trastuzumabum + Pertuzumabum timp de un an în combinație cu chimioterapia cu Docetaxelum + Carboplatinum 6 cicluri sau cu AC/EC 4 cicluri + Docetaxelum 4 cicluri sau Paclitaxelum săptămânal 12 administrări (sau 4 cicluri la fiecare 3 săptămâni în doze respective) cu sau fără hormonoterapie ulterioară în funcție de conținutul RE [I, A].

Pacienților, cărora la I etapă li s-a administrat terapia medicală neoadjuvantă cu antracicline și/sau taxani în combinație cu terapia anti-HER2/neu în cazurile cu ypT0–IaypN0 va fi recomandată terapia post-neoadjuvantă cu Trastuzumabum cu durata totală de 12 luni (inclusiv etapa preoperatorie) cu sau fără hormonoterapie în funcție de conținutul RE [I, A]. În cazurile cu ypT ≥ 1b sau ypN (+) poate fi recomandată terapia post-neoadjuvantă cu Trastuzumabum emtansinum 14 cicluri cu sau fără hormonoterapie în funcție de conținutul RE sau cu Trastuzumabum cu durata totală de 12 luni (inclusiv etapa preoperatorie) cu sau fără hormonoterapie în funcție de conținutul RE [I, A]. Dacă în tumora reziduală după efectuarea terapiei neoadjuvante se constată lipsa hiperexpresiei HER2/neu, se recomandă continuarea terapiei adjuvante anti-HER2/neu. Dacă sunt prezente indicații pentru terapie hormonală adjuvantă sau radioterapie postoperatorie, acestea pot fi efectuate concomitent cu terapia adjuvantă anti-HER2/neu [33-48].

Protocoale de terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-pozitiv

AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări; sol. Trastuzumabum 2 mg/kg (doza de încărcare 4 mg/kg) i.v. 1 zi, fiecare săptămână, 12 administrări; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

AC (EC) × 4 → (D + Trastuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

(P + Trastuzumabum) × 12: sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări; sol. Trastuzumabum 2 mg/kg (doza de încărcare 4 mg/kg) i.v. 1 zi, fiecare săptămână, 12 administrări; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

(P + Trastuzumabum) × 4: sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

(D + Trastuzumabum) × 4: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

AC (EC) × 4 → (taxani + Trastuzumabum + Pertuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri

sau sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări sau sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; sol. Pertuzumabum 420 mg (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; durata administrării de sol. Trastuzumabum și sol. Pertuzumabum până la 12 luni.

(DC + Trastuzumabum) × 4–6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4-6 cicluri; ulterior sol. Trastuzumabum fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

DCH × 6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC6 i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri cu hemostimulare G-CSF profilactică, ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

(DCH + Pertuzumabum) × 6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC6 i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; sol. Pertuzumabum 420 mg (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri cu hemostimulare G-CSF profilactică; durata administrării de sol. Trastuzumabum și sol. Pertuzumabum până la 12 luni.

ddAC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi, fiecare săptămână, 12 administrări; sol. Trastuzumabum 2 mg/kg (doza de încărcare 4 mg/kg) i.v. 1 zi, fiecare săptămână, 12 administrări; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

ddAC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare G-CSF profilactică, 4 cicluri; sol. Trastuzumabum 2 mg/kg (doza de încărcare 4 mg/kg) i.v. 1 zi, fiecare săptămână; ulterior sol. Trastuzumabum 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni până la 12 luni.

Sol. Trastuzumabum emtansinum × 14: 3,6 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni, până la 14 administrări.

Este posibilă administrarea formei medicamentoase de sol. Trastuzumabum pentru administrare subcutanată 600 mg/5ml o dată la 3 săptămâni indiferent de masa corporală a pacientului.

Protocoalele dose-dense (dd) trebuie considerate în variantele cu proliferare tumorală pronunțată (Ki-67 înalt și/sau G3).

Poate fi utilizată forma medicamentoasă combinată "Trastuzumabum + Pertuzumabum" pentru administrare subcutanată; doza de încărcare constituie 1200 mg / 600 mg (respectiv), ulterior 600 mg / 600 mg se repetă la fiecare 3 săptămâni.

✓ **Terapia neoadjuvantă a CGM primar operabil, principii generale**

Terapia neoadjuvantă este recomandată pacienților cu CGM invaziv confirmat, primar operabil, în stadiile T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 cu fenotip triplu negativ sau HER2/neu pozitiv. Această abordare permite efectuarea intervențiilor chirurgicale organomenajante, ameliorarea rezultatelor cosmetice, evaluarea eficienței terapiei medicale, evaluarea răspunsului patomorfologic și individualizarea conduitei postneoadjuvante [I, A].

Chimioterapia neoadjuvantă, în general, nu este recomandată pacienților primar operabili cu CGM de tip luminal HER2/neu negativ. Tratamentul acestei categorii de pacienți se recomandă de inițiat cu intervenția chirurgicală cu ulterioara stadializare patomorfologică. Chimioterapia neoadjuvantă poate fi inițiată în caz de prezență indicilor G3 și/sau Ki67 înalt, în prezența indicațiilor pentru efectuarea chimioterapiei în volum deplin și la dorința pacienților de a efectua intervenția chirurgicală organomenajantă [I, A]. Pacienții vor fi informați despre necesitatea efectuării radioterapiei după operațiile organomenajante.

Înainte de inițierea terapiei medicale neoadjuvante trebuie efectuată investigarea clinică și instrumentală, inclusiv biopsia tumorii cu examen histologic și imunohistochimic cu determinarea RE, RP, HER2/neu și Ki67 [20, 23-32].

La efectuarea terapiei medicale neoadjuvante vor fi respectate următoarele reguli:

- toate curele de chimioterapie vor fi administrate în volum deplin cu respectarea regimului recomandat;
- curele de chimioterapie, care din diferite motive nu au fost efectuate în perioada preoperatorie, vor fi administrate după intervenția chirurgicală;
- după 2-3 cure de chimioterapie se recomandă evaluarea intermediară a eficienței tratamentului prin efectuarea investigațiilor inițiale;
- în caz de avansare a procesului pe fondul terapiei medicale neoadjuvante se va recomanda intervenția chirurgicală, dacă procesul este operabil sau s-a modificat protocolul de tratament medical;
- după finisarea terapiei neoadjuvante, în lipsa semnelor de avansare a procesului, evaluarea eficienței se va efectua prin utilizarea metodelor clinice și instrumentale, prin care au fost stabilite modificările respective în glanda mamară și ganglionii limfatici regionali la etapa inițială.

În caz de lipsă a informației suficiente pentru stadializarea clinică (dimensiunile tumorii primare, starea ganglionilor limfatici, prezența componentei invazive în cancerul ductal) la prima etapă se recomandă tratamentul chirurgical cu stadializare patomorfologică.

Tratamentul CGM primar operabil al pacienților cu vârsta mai mare de 70 ani și celor cu patologii concomitente pronunțate indiferent de imunofenotip este rațional de început cu intervenție chirurgicală, deoarece posibilitatea administrării terapiei medicale neoadjuvante în volum deplin este îndoielnică [IV, A].

Protocoale de terapie neoadjuvantă a CGM primar operabil

Pentru CGM HER2/neu negativ pot fi aplicate protocoalele, care includ antraciline și taxani: AC (EC) × 4-6, AC (EC) × 4 → P × 12, AC (EC) × 4 → P × 4, ddAC (EC) × 4 → ddP × 4, ddAC (EC) × 4 → P × 12, AC (EC) × 4 → D × 4 (vezi în Protocoale de terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-negativ) [7,60,62,63], dar și protocoalele următoare, cu includerea de Carboplatinum:

AC (EC) × 4 → (P + Carbo) × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări; sol. Carboplatinum AUC6 i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni.

ddAC (EC) × 4 → (P + Carbo) × 12: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni cu hemostimulare profilactică cu GCSF, 4 cicluri; → sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 12 administrări; sol. Carboplatinum AUC1,5-2 i.v. 1 zi, fiecare săptămână, 12 administrări.

Pentru CGM HER2/neu pozitiv pot fi aplicate protocoalele, care includ antraciline și Paclitaxelum AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 4, AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 12, AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum + Pertuzumabum) × 4, ddAC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 12, ddAC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum) × 4, sau antraciline, Docetaxelum și Carboplatinum AC (EC) × 4 → (D + Trastuzumabum) × 4, AC (EC) × 4 → (D + Trastuzumabum + Pertuzumabum) × 4, DH x 6, DHP x 6, DCH × 6, (DCH + Pertuzumabum) × 6.

AC (EC) × 4 → (P + Trastuzumabum + Pertuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Pertuzumabum 420 mg i.v. (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

AC (EC) × 4 → (D + Trastuzumabum + Pertuzumabum) × 4: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² (sau sol. Epirubicinum* 90 mg/m²) i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare

3 săptămâni, 4 cicluri → sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Pertuzumabum 420 mg i.v. (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

DHP x 6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Pertuzumabum 420 mg i.v. (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri.

DCH × 6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC6 i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri cu hemostimulare G-CSF profilactică.

(DCH + Pertuzumabum) × 6: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC6 i.v. 1 zi; sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; sol. Pertuzumabum 420 mg i.v. (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri cu hemostimulare G-CSF profilactică (*vezi în Protocoale de terapie adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-pozitiv* (fără etapa postoperatorie) [7,60,62,63]).

✓ **CGM invaziv local-avansat primar inoperabil în stadiile IIIA, IIIB, IIIC, formele difuze**

Se consideră primar inoperabil CGM în stadiile IIIA (cu excepția T3N1M0), IIIB și IIIC, inclusiv formele difuze ale CGM. Tratamentul local (chirurgical, radioterapic) la prima etapă nu este recomandat. Terapia medicală neoadjuvantă la prima etapă are următoarele obiective: micșorarea dimensiunilor tumorii primare în tentativa de a o transforma în proces operabil, obținerea informației bazate pe evaluarea patomorfozei medicale pentru determinarea prognosticului și individualizării terapiei postneoadjuvante [I, A].

Este necesară o investigație detaliată a pacientului pentru a exclude metastazele la distanță, probabilitatea cărora la această categorie de pacienți este considerabil mai mare, decât la pacienții cu procese inițial operabile.

Terapia medicală neoadjuvantă se efectuează după aceleași reguli ca și pentru CGM primar operabil (*vezi în Protocoale de terapie neoadjuvantă a CGM primar operabil*) [7, 62,63].

Pacientelor în menopauză cu CGM de tip luminal poate fi recomandată terapia hormonală neoadjuvantă timp de 4-8 luni sau până la obținerea efectului maximal. Cu acest scop preparatele preferențiale vor fi inhibitorii de aromatază [21].

Terapia medicală adjuvantă/postneoadjuvantă la pacienții cu CGM primar inoperabil se efectuează conform principiilor analogice pentru CGM primar operabil (*vezi în Chimioterapia adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-negativ, Terapia adjuvantă/post-neoadjuvantă a CGM HER2/neu-pozitiv și Hormonoterapia adjuvantă a CGM*) [17-24,33-48].

CGM recidivat și metastatic

În cazurile de CGM metastatic depistat *de novo*, dar și în cazurile posibile la prezența focarelor recidivate și metastatice apărute după tratamentul inițial al CGM de răspândire locală și loco-regională, se recomandă confirmarea diagnosticului și gradului de răspândire a bolii prin efectuarea investigațiilor complexe instrumentale și de laborator, examenul morfologic și imunohistochimic cu determinarea RE, RP, HER2/neu și Ki67.

✓ **Tratamentul recidivelor locale**

Se va efectua conform principiilor de tratament a tumorii primare [I, A]. Dacă tumora recidivată este operabilă, conduita terapeutică ulterioară va fi selectată în conformitate cu imunofenotipul tumorii primare și celei recidivate, tratamentul efectuat anterior, eficacitatea și suportarea lui, termenul expirat după finisarea tratamentului precedent, starea generală a pacientului, patologiiile concomitente [I, B] [45,50,61,62].

După înlăturarea recidivei locale se recomandă:

- în subtipul luminal HER2/neu negativ – tratamentul adjuvant hormonal în dependență de funcția ovariană și de hormonoterapia anterioară dacă a fost efectuată;
- în subtipul HER2/neu pozitiv – chimioterapia + terapia anti-HER2/neu cu sau fără tratament hormonal în funcție de nivelul de expresie RE și RP;

- în subtipul triplu negativ – chimioterapia adjuvantă.

Dacă nu a fost efectuată anterior, trebuie considerată radioterapia.

Supravegherea pacienților după tratamentul recidivelor locale se va efectua după regulile elaborate pentru CGM primar (*Caseta 29*).

✓ **Tratamentul CGM metastatic**

Metoda de bază de tratament este tratamentul medical sistemic. Este de menționat, că tratamentul CGM metastatic are caracter paliativ și la moment nu există un standard unic al acestuia unanim acceptat. În condițiile contemporane, selectarea variantei de terapie medicală se efectuează în baza caracteristicilor biologice ale bolii: RE, RP, HER2/neu, Ki67, expresiei PD-L1*, mutației PIK3CA*, translocăției NTRK*, mutației BRCA1/2* și particularităților clinice și anamnestice ale pacientului [I, B].

În metastaze osoase indiferent de prezența simptomelor clinice sunt indicați agenți osteomodificatori [I, A]:

- sol. Acidum ibandronicum 6 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni;
- sol. Acidum zoledronicum 4 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni;
- sol. Acidum clodronicum* 1500 mg i.v. fiecare 4 săptămâni sau 300 mg i.v. 1-5 zi, ulterior 1600 mg per os zilnic îndelungat;
- sol. Acidum pamidronicum* 90 mg i.v. fiecare 4 săptămâni;
- sol. Denosumabum* 120 mg s.c. fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul sistemic la necesitate se va combina cu metodele de tratament locale – chirurgical și/sau radioterapic, inclusiv al metastazelor cerebrale atât izolate, cât și în asocieri cu metastaze în alte organe, dacă acestea sunt controlate pe fon de terapie medicală specifică [I, A] [7, 44-48,50-53].

✓ **Tratamentul medical al CGM metastatic hormono-dependent**

Metoda de bază de tratament este terapia hormonală chiar și în prezența afectărilor metastatice viscerale cu excepția CGM cu evoluție progresivă rapidă în prezența crizei viscerale, a cazurilor clinice, unde se impune necesitatea instalării rapide a unui efect antitumoral pozitiv sau atunci când posibilitățile tratamentului hormonal sunt epuizate [I, A].

Criza viscerală se caracterizează prin afectarea metastatică multiplă a organelor interne și prezența semnelor clinice sau a devierilor de laborator, care pledează pentru existența unui pericol pentru viața pacientului și necesitatea instalării rapide a unui efect antitumoral pozitiv.

După finisarea chimioterapiei de inducție, indicate pe motiv de criză viscerală, în caz de control al bolii, poate fi recomandată hormonoterapia de menținere cu luarea în considerație a tratamentului hormonal efectuat anterior.

La selectarea variantei de tratament hormonal se va lua în considerație funcția ovariană, fenotipul tumorii, hormonoterapia anterioară și eficacitatea ei, bolile concomitente.

Pacientelor cu funcția ovariană păstrată va fi recomandată supresia ovariană după una din metodele disponibile (pentru instalarea rapidă a efectului antitumoral este de preferință ovariectomia bilaterală) cu administrarea ulterioară a preparatelor indicate în menopauză [I, A].

Nu se recomandă administrarea concomitentă a chimioterapiei și preparatelor hormonale [I, A].

Hormonoterapia, conform unei linii, se administrează până la avansarea procesului sau până la apariția semnelor de toxicitate inacceptabilă. Se recomandă utilizarea consecutivă a tuturor liniilor disponibile de tratament hormonal [I, A] [14,23,24,44,60-63].

Protocoale de terapie hormonală a CGM metastatic HER2/neu-negativ

Antiestrogeni:

- tab. Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.
- tab. Toremifenum* 60 mg per os zilnic - îndelungat.
- sol. Fulvestrantum 500 mg i.m.- lunar (prima lună – 1, 15 zi).

Inhibitori ai aromatazei:

- tab. Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.
- tab. Letrozolum 2,5mg per os zilnic - îndelungat.
- tab. Exemestanum* 25 mg per os zilnic – îndelungat.

Analogi LHRH:

- sol. Goserelinum 3,6 mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni.
- sol. Leuprorelinum* 3,75 mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.
- sol. Triptorelinum 3,75mg i.m. – fiecare 4 săptămâni.

Progestine:

- tab. Megestrolum* 160 mg per os zilnic - îndelungat.
- tab. Medroxyprogesteronum* 500-1000 mg per os zilnic - îndelungat.
- sol. Medroxyprogesteronum* 1000 mg i.m. 2 ori pe săptămână - îndelungat.

Fulvestrantum + inhibitori CDK4/6*: sol. Fulvestrantum 500 mg i.m. - lunar (prima lună – 1, 15 zi) + tab. Ribociclibum* 600 mg per os zilnic sau tab. Abemaciclibum* 300 mg per os în 2 prize sau tab. Palbociclibum* 125 mg per os 1-21 zi, pauză 7 zile, fiecare 4 săptămâni.

Inhibitori ai aromatazei + inhibitori CDK4/6*: tab. Anastrozolum 1 mg per os zilnic sau tab. Letrozolum 2,5 mg per os zilnic sau tab. Exemestanum* 25 mg per os zilnic + tab. Ribociclibum* 600 mg per os zilnic sau tab. Abemaciclibum* 300 mg per os în 2 prize sau tab. Palbociclibum* 125 mg per os 1-21 zi, pauză 7 zile, fiecare 4 săptămâni.

În prezența mutației PIK3CA* pentru pacienții cu CGM metastatic hormono-dependent HER2/neu negativ poate fi considerată combinarea Fulvestrantum + Alpelisibum* [I, B].

Pacienții cu CGM metastatic hormono-dependent HER2/neu pozitiv, pentru care nu este necesară inițierea rapidă a chimioterapiei, le poate fi recomandată hormonoterapia cu inhibitori de aromatază, Tamoxifenum sau Fulvestrantum în combinație cu terapia anti-HER2/neu [II, A].

✓ Chimioterapia CGM metastatic HER2neu-negativ, principii de bază

Selectarea chimioterapiei se va efectua individual cu luarea în considerare a stării generale, patologiilor concomitente, indicilor de laborator, gradului de răspândire a procesului, tratamentului administrat anterior și eficacității lui. Nu există un standard unic al chimioterapiei de prima linie. Chimioterapia este indicată pacienților cu RE și RP negativi, cu subtip luminal rezistent la hormonoterapie, cu subtip luminal și semne de criză viscerală [I, A].

Cel mai frecvent în calitate de prima linie de tratament sunt indicate antraciclinele și taxanii, dacă nu au fost administrate anterior sau dacă după administrarea lor cu scop adjuvant/neoadjuvant a expirat un termen mai mare de un an. Alte linii de tratament pot fi reprezentate prin Capecitabinum și Vinorelbinum*.

Se recomandă administrarea consecutivă a chimiopreparatelor în monoterapie. Antraciclinele pot fi combinate cu Cyclophosphamidum* (AC, EC), rar este aplicată combinarea triplă – antracicline + Cyclophosphamidum* + Fluorouracilum. În general, nu se recomandă, dar în cazuri aparte continuă să fie utilizată combinarea concomitentă a antraciclinelor, taxanilor, Vinorelbinum*, Capecitabinum. Doxorubicinum va fi administrat până la doza sumară 500 mg/m², iar Epirubicinum* până la doza sumară 900 mg/m² pe toată durata tratamentului.

Bevacizumabum poate fi asociat la combinațiile de prima sau a doua linie de tratament – 10 mg/kg i.v. o dată la 2 săptămâni sau 15 mg/kg i.v. o dată la 3 săptămâni [I, C].

Chimioterapia cu o linie de tratament poate fi efectuată până la avansarea bolii sau toxicitate inacceptabilă, de regulă maximal 6-8 cure cu evaluarea eficienței [V, B].

Nu sunt elaborate abordări standard pentru selectarea chimioterapiei de linia a doua și liniile ulterioare de tratament. Continuarea chimioterapiei după linia a treia va fi considerată pentru pacienții în stare satisfăcătoare, cu parametrii de laborator în limite admisibile, cu răspuns pozitiv la liniile precedente [44,45,47,48,53].

Protocoale de terapie medicală a CGM metastatic HER2/neu-negativ:

Cu includerea antraciclinelor:

AC: sol. Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

EC: sol. Epirubicinum* 60-90 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

FAC: sol. Fluorouracilum 500-600 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Doxorubicinum 50-60 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 500-600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

FEC: sol. Fluorouracilum 500-600 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Epirubicinum* 50-90 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Cyclophosphamidum* 500-600 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

CAF: sol. Cyclophosphamidum* 100 mg/m² per os 1-14 zi; sol. Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 4 săptămâni.

CAF2: sol. Cyclophosphamidum* 500 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

CEF: sol. Cyclophosphamidum* 100 mg/m² per os 1-14 zi; sol. Epirubicinum* 60 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 4 săptămâni.

Sol. Doxorubicinum 60-75 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Epirubicinum* 60-90 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Doxorubicinum liposomale 50 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 4 săptămâni.

Cu includerea taxanilor:

Sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; ficare săptămână.

Sol. Paclitaxelum 90 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; ficare 4 săptămâni.

Sol. Docetaxelum 75-80 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

TC: sol. Paclitaxelum 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni sau sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC2 1 zi; ficare săptămână.

DC: sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Paclitaxelum 90 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; sol. Bevacizumabum 10 mg/kg i.v. 1, 15 zi; ficare 4 săptămâni.

Sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Bevacizumabum 15 mg/kg i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Paclitaxelum albumin-bound* 260 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

AD: sol. Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

AT: sol. Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

TN: sol. Paclitaxelum 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; sol. Vinorelbinum* 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

TX: sol. Paclitaxelum 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; tab. Capecitabinum 2000 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; ficare 3 săptămâni.

XD: tab. Capecitabinum 2000 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

GT: pulb. Gemcitabinum 1250 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Paclitaxelum 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Alte protocoale:

XN: tab. Capecitabinum 2000 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; sol. Vinorelbinum* 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

GP(C): pulb. Gemcitabinum 1000-1250 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Cisplatinum 75-80 mg/m² i.v. 1 zi sau sol. Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

XP(C): tab. Capecitabinum 2500 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; sol. Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi sau sol. Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Vinorelbinum* 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Gemcitabinum 800-1200 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; ficare 4 săptămâni.

Tab. Capecitabinum 2000-2500 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; ficare 3 săptămâni.

CMF: tab. Cyclophosphamidum* 100 mg/m² per os 1-14 zi; sol. Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 4 săptămâni.

CMF2: sol. Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1, 8 zi; sol. Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Ixabepilonum* 40 mg/m² i.v. 1 zi; ficare 3 săptămâni.

Sol. Eribulinum* 1,4 mg/m² i.v. 1, 8 zi; ficare 3 săptămâni.

Tab. Etoposidum 100 mg per os 1-10 zi; fiecare 3 săptămâni.

Tab. Tegafurum 1200-1600 mg per os zilnic.

Chimioimunoterapie (pentru CGM triplu negativ recidivat sau metastatic în calitate de prima linie de tratament în prezența expresiei PD-L1(CPS \geq 10, CPS \geq 1) determinate printr-o metodă aprobată (respectiv Daco, Ventana*)):*

Sol. Paclitaxelum 90 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni; sol. Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni sau 400 mg i.v. fiecare 6 săptămâni [I, A].

Pulb. Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Carboplatinum AUC2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni sau 400 mg i.v. fiecare 6 săptămâni [I, A].

Sol. Paclitaxelum albumin-bound* 100 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni;

Sol. Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni sau 400 mg i.v. fiecare 6 săptămâni [I, A].

Sol. Paclitaxelum albumin-bound* 100 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni; sol. Atezolizumabum* 840 mg i.v. 1, 15 zi; fiecare 4 săptămâni sau 1200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni sau 1680 mg i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni [II, A].

Pentru tratamentul medical al CGM metastatic HER2/neu-negativ BRCA1/2-asociat, după chimioterapia anterioară cu antraciline și taxani cu scop neoadjuvant și/sau curativ, conform recomandărilor contemporane pot fi considerați inhibitorii PARP [I, A]:

- tab. Olaparibum 300 mg per os 2 ori pe zi, zilnic, în cicluri de 28 de zile, până la avansare sau toxicitate inacceptabilă;
- tab. Talazoparibum* 1 mg per os, zilnic, în cicluri de 28 de zile, până la avansare sau toxicitate inacceptabilă.

Consecutivitatea optimală a inhibitorilor PARP și hormonoterapiei ± inhibitori CDK4/6* la pacienții cu CGM metastatic hormono-dependent BRCA1/2-asociat nu este stabilită, dar din experiența internațională recentă în primul rând poate fi considerată terapia hormonală cu sau fără inhibitori CDK4/6 [I, A] [49,54,61].

✓ **Terapia medicală a CGM metastatic HER2/neu-pozitiv**

Pacienții cu CGM metastatic HER2/neu pozitiv vor administra preparate anti-HER2/neu în regim de monoterapie sau în combinație cu chimioterapia, iar în formele luminale în asociere cu tratamentul hormonal [I, A]. Este recomandată inițierea cât mai precoce a terapiei anti-HER2/neu [41-48,59].

Protocoale de terapie medicală în CGM metastatic HER2/neu-pozitiv

Sol. 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 ± sol. Pertuzumabum 420 mg (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni (dacă nu a fost administrat anterior) în asociere cu monochimioterapie cu Paclitaxelum, Docetaxelum, Vinorelbium*, Capecitabinum, Gemcitabinum, Ixabepilonum*, Eribulinum*, Etoposidum sau cu chimioterapie combinată conform protocoalelor TC, DC, TN, TX, XN, XD, GP(C), CMF.

Trastuzumabum + Pertuzumabum + taxani: sol. Trastuzumabum 6 mg/kg (doza de încărcare 8 mg/kg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Pertuzumabum 420 mg (doza de încărcare 840 mg) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni; sol. Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri sau sol. Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână, 18 administrări sau sol. Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 6 cicluri; după finisarea chimioterapiei cu taxani va fi continuată terapia anti-HER2/neu cu sol. Trastuzumabum 6 mg/kg i.v. fiecare 3 săptămâni și sol. Pertuzumabum 420 mg i.v. fiecare 3 săptămâni.

Sol. 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.

Sol. Trastuzumabum emtansinum 3,6 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

Tab. Lapatinibum 1250-1500 mg per os zilnic.

Tab. Lapatinibum 1250 mg per os zilnic + tab. Capecitabinum 2000 mg/m² per os în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.

Tab. Lapatinibum 1000 mg per os zilnic + tab. 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.

Sol. Trastuzumabum deruxtecanum* 5,4 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni.

În CGM metastatic HER2/neu pozitiv de tip luminal după finisarea etapei de chimioterapie (6 cicluri) concomitent cu Trastuzumabum ± Pertuzumabum se va administra tratamentul hormonal [II, A]. În calitate de linii sinestătătoare de tratament pot fi aplicate combinațiile: inhibitori ai aromatazei + Trastuzumabum, inhibitori ai aromatazei + Lapatinibum, inhibitori ai aromatazei + Trastuzumabum + Lapatinibum, Tamoxifenum + Trastuzumabum, Fulvestrantum + Trastuzumabum [II, B].

Tratamentul conform unei linii se va efectua până la avansarea procesului sau toxicitate inacceptabilă. În caz de avansare pe fond de tratament cu combinarea chimioterapie/hormonoterapie + Trastuzumabum, tratamentul cu Trastuzumabum poate fi continuat cu modificarea componentei de chimioterapie/hormonoterapie [II, B].

Este posibilă utilizarea formei medicamentoase de Trastuzumabum pentru administrare subcutanată 600 mg/5ml o dată la 3 săptămâni indiferent de masa corporală a pacienților și fără doză de încărcare.

Poate fi aplicată forma medicamentoasă combinată ”Trastuzumabum + Pertuzumabum” pentru administrare subcutanată; doza de încărcare constituie 1200 mg / 600 mg (respectiv), ulterior 600 mg / 600 mg se repetă la fiecare 3 săptămâni.

Până la inițiere și în procesul tratamentului anti-HER2/neu trebuie evaluată fracția de ejeție a ventriculului stâng prin efectuarea EcoCG o dată la 3 luni sau la prezența indicațiilor [II, B].

* - metode de diagnostic și tratament indisponibile și neasigurate la moment în Republica Moldova.

Caseta 23. Hormonoterapia adjuvantă în CGM

Hormono-dependente sunt considerate tumorile cu expresia RE determinată în $\geq 1\%$ de celule a CGM invaziv. Hormonoterapia adjuvantă este recomandată tuturor pacienților cu CGM hormono-dependent indiferent de vârstă, funcția ovariană, statutul HER2/neu, efectuarea sau nu a chimioterapiei neoadjuvante sau a terapiei anti-HER2/neu [I, A]. Selectarea protocolului de hormonoterapie depinde în mare măsură de funcția ovariană.

Antiestrogenii pot fi administrați indiferent de funcția ovariană [I, A]. Supresia ovariană poate fi asociată la antiestrogeni pacienților cu funcția ovariană păstrată în prezența factorilor de risc înalt de recidivă: N+, G3, Ki67 > 30% [I, A]. Durata recomandată a supresiei ovariene constituie 5 ani. Supresia funcției ovariene este necesară pe toată perioada de administrare a inhibitorilor de aromatază, care sunt recomandați doar pacientelor în postmenopauză și sunt contraindicați pacientelor cu funcția ovariană păstrată [I, A]. Se consideră, că CGM lobular este mai sensibil la inhibitorii aromatazei.

Pacienților cu CGM de tip luminal HER2/neu negativ în stadiul III după administrarea chimioterapiei neoadjuvante la hormonoterapia cu Tamoxifenum sau inhibitori de aromatază poate fi adăugată terapia cu inhibitori CDK4/6* (Abemaciclibum*) [I, A] [7, 12, 18-21,60,63].

Preparate recomandate pentru hormonoterapia adjuvantă în CGM:

Antiestrogeni:

tab. Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.

Inhibitori ai aromatazei:

tab. Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.

tab. Exemestanam* 25 mg per os zilnic - îndelungat.

tab. Letrozolum 2,5mg per os zilnic - îndelungat.

Analogi LHRH:

sol. Goserelinum 3,6 mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni.

sol. Leuprorelinum* 3,75 mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.

sol. Triptorelinum 3,75mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 6. Protocoale de hormonoterapie adjuvantă în CGM în dependență de funcția ovariană

Protocol	Comentarii
<i>Premenopauză</i>	
<i>Tamoxifenum 5 ani</i>	-
<i>Tamoxifenum 2-3 ani, ulterior inhibitori ai aromatazei 2-3 ani (în total 5-6 ani)</i>	Pentru pacientele în menopauză stabilită la momentul finisării administrării de Tamoxifenum
<i>Tamoxifenum 10 ani</i>	În prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil
<i>Tamoxifenum 5 ani, ulterior inhibitori ai aromatazei 2-3 ani</i>	Pentru pacientele în menopauză stabilită la momentul finisării administrării de Tamoxifenum în prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil
<i>Supresie ovariană și Tamoxifenum sau inhibitori ai aromatazei 5 ani</i>	În prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil
<i>Postmenopauză</i>	
<i>Tamoxifenum 5 ani</i>	-
<i>Inhibitori ai aromatazei 5 ani</i>	-
<i>Inhibitori ai aromatazei 2-3 ani, ulterior Tamoxifenum 2-3 ani (în total 5-6 ani)</i>	De preferință la prima etapă este administrarea inhibitorilor de aromatază
<i>Tamoxifenum 2-3 ani, ulterior inhibitori ai aromatazei 2-3 ani (în total 5-6 ani)</i>	
<i>Inhibitori ai aromatazei 7 ani</i>	În prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil
<i>Tamoxifenum 10 ani</i>	În prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil
<i>Tamoxifenum 5 ani, ulterior inhibitori ai aromatazei 2 ani</i>	În prezența a cel puțin unui factor de prognostic nefavorabil

Criteriile menopauzei sunt:

- vârsta ≥ 60 ani;
- vârsta < 60 ani în prezența amenoreei ≥ 12 luni în asociere cu nivelul postmenopauzal al HFS (hormon foliculo-stimulant) și estradiolului, în lipsa chimioterapiei, tratamentului cu antiestrogeni și supresiei ovariene sau pe fon de tratament cu antiestrogeni în asociere cu nivelul postmenopauzal al HFS și estradiolului;
- ovariectomia bilaterală.

Amenoreea constatată pe fon sau după chimioterapie nu reprezintă un criteriu suficient pentru menopauză: este necesară determinarea nivelului HFS și estradiolului.

Pentru realizarea supresiei ovariene pot fi aplicate următoarele metode: medicală (analogi LHRH, reversibilă, este recomandată determinarea estradiolului fiecare 3-6 luni, administrarea inhibitorilor aromatazei va fi începută peste 6-8 săptămâni după prima administrare de analogi LHRH), chirurgicală (ovariectomia bilaterală, ireversibilă), radiantă (ireversibilă).

Pacientelor tinere cu funcția reproductivă păstrată pentru realizarea supresiei ovariene sunt recomandați analogii LHRH, care își realizează acest efect în mod reversibil.

Preparate osteomodificatoare în terapia adjuvantă

Cu scopul profilaxiei osteoporozei pacientelor cu CGM hormono-dependent în menopauză, inclusiv celor care sunt supuși supresiei ovariene, sunt recomandați bisfosfonații – sol. Acidum zoledronicum 4 mg i.v. sau sol. Acidum ibandronicum 6 mg i.v. o dată în 6 luni până la 3-5 ani [I, A], preparatele de calciu și osteodensitometria computerizată nu mai rar de o dată pe an. Administrarea bisfosfonaților se recomandă a fi inițiată nu mai târziu de 6 luni după inițierea terapiei hormonale.

* - metode de diagnostic și tratament indisponibile și neasigurate la moment în Republica Moldova.

C.2.6. COMPLICAȚIILE DUPĂ DIFERITE TIPURI DE TRATAMENT AL CGM

Tabelul 7. Tipul complicațiilor în cadrul diverselor metode de tratament al CGM

Metode de tratament	Complicații
<i>Chirurgicală</i>	<p>Precoce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hemoragii - infectarea plăgii - necroza lambourilor cutanate <p>Tardive:</p> <ul style="list-style-type: none"> - formarea cicatricii chiloide - sindromul humero-scapular - limfedemul brațului adiacent
<i>Radioterapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Hematologice - Locale (dermatite, combustie postradiantă) - Sistemice (cardiace, pulmonare, etc.)
<i>Chimioterapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Hematologice - Toxice - Sistemice (cardiace, pulmonare, gastro-intestinale, urologice, etc.)

Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros, conform recomandărilor OMS :

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

C. 2.6.1. CANCERUL MAMAR ÎN TIMPUL SARCINII ȘI POSTPARTUM

Caseta 24. Cancerul mamar în timpul sarcinii și postpartum

Pacientele gravide trebuie informate despre variantele posibile de tratament în situația concretă și riscurile respective pentru pacientă și făt. 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.

Volumul investigațiilor și tactica tratamentului depind de termenul sarcinii și caracteristicile bolii (stadiul, caracteristicile biologice ale tumorii, etc.). Investigațiile trebuie efectuate înainte de toate metodele de tratament și includ:

- Examenul obstetrician-ginecologului cu determinarea termenului sarcinii și stării funcționale a fătului.
- Analizele clinice și biochimice ale sângelui
- Electrocardiografia în stare de repaos (ecocardiografia la indicații)
- Examen ecografic al glandelor mamare cu 2 D în scară gri
- Examen ecografic complex (organele cavității abdominale + organele sistemului uro-genital)
- Mamografia glandelor mamare în regim digital, conform vârstei pacientei (este necesară protecția fătului).
- Radiografia cutiei toracice, în regim digital (este necesară protecția fătului).
- Biopsia tumorii primare cu ac gros Tru-Cut (trepanbiopsia glandei mamare)
- Determinarea în țesutul tumoral a caracteristicilor biologice RE, RP, HER2/neu și Ki-67.
- Alte investigații – la prezența indicațiilor (IRM glandelor mamare fără contrast, 1,5 Tesla în trimestrele II și III, Rezonanța magnetică nucleară a abdomenului, cutiei toracice la aparatul 1,5 Tesla, fără contrast în trimestrele II și III, consultul psihologului).

Scintigrafia sistemului osteoarticular în regim WHOLE BODY, TC, PET-CT în perioada sarcinii sunt contraindicate.

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

Principiile tratamentului CGM în timpul sarcinii în general corespund cu cele aprobate în practica obișnuită, dar există un multiple particularități și restricții în funcție de termenul sarcinii.

Cancerul mamar diagnosticat în timpul I Trimestru

În cazurile în care CGM este diagnosticat în I trimestru de sarcină, pacientei îi va fi recomandată întreruperea sarcinii. Decizia va fi individualizată după consiliere psihologică. Dacă se efectuează întreruperea sarcinii, medicul trebuie să respecte aceleași principii terapeutice pentru tratamentul CGM ca la femeia neînsărcinată. În lipsa avortului opțiunea terapeutică este tratamentul chirurgical (mastectomie sau operație organomenajantă). Nu se va administra tratament chimioterapic până în săptămâna a 13-a de sarcină. Pacienta va fi informată despre riscurile materne și fetale asociate cu sarcina.

Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II și III de sarcină

Dacă CGM este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, nu se întrerupe sarcina dar se indică tratamentul chirurgical și chimioterapic. Tratamentul chirurgical va fi în volum de mastectomie sau operație organomenajantă. Tratamentul chirurgical în volum de mastectomie radicală este posibil de efectuat indiferent de termenul sarcinii. Operațiile organomenajante sunt indicate în trimestrul II-III de sarcină cu condiția că RT va putea fi efectuată postpartum, sau în cazurile când operația organomenajantă pe parcursul gravidității nu va avea un impact negativ asupra supraviețuirii. Chimioterapia poate fi administrată începând cu săptămâna a 13-a sarcinii și trebuie finisată către săptămâna a 35-a. Ultima cură de citostatice va trebui planificată cu 3 săptămâni înainte de naștere pentru a permite restabilirea măduvei hematogene. Pot fi aplicate combinațiile standard cu antracicline, taxani, 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 CGM în stadiul IV, este necesară evaluarea strictă a posibilității păstrării sarcinii și nașterii în termen în funcție de termenul sarcinii, caracteristicile biologice ale tumorii și gradul de răspândire a procesului. CGM în stadiul IV cu manifestări minimale ale bolii în trimestrele II-III poate fi tratat cu chimioterapie, cu naștere în termen și tratament medical ulterior 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 [1,6,7].

Tratamentul CGM în timpul sarcinii

<i>I trimestru</i>		<i>II trimestru – începutul trimestrului III</i>		<i>III trimestru tardiv</i>	
- Discuție privind posibilitatea întreruperii sarcinii. - Tratamentul medical este contraindicat.					
CGM primar operabil: - Tratament chirurgical -PChT adjuvantă din săptămâna a 13-a - Naștere la termen	CGM primar inoperabil: -Supraveghere până în trimestrul II - PChT neoadjuvantă din săptămâna a 13-a - Tratament chirurgical până în săptămâna a 35-a - Naștere la termen	CGM primar operabil: - Mastectomie -PChT adjuvantă - Naștere la termen	CGM primar inoperabil: - PChT neoadjuvantă - Mastectomie - Naștere la termen	CGM primar operabil: - Mastectomie - Naștere la termen	CGM primar inoperabil: - Naștere conform indicațiilor obstetricale
Terapia medicală adjuvantă (hormono-, chimio-, -antiHER2/neu) și radioterapia – în prezența indicațiilor și conform recomandărilor standard.				Tratament ulterior în conformitate cu recomandările standard	

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. Contracepția hormonală este contraindicată,

recomandându-se în general metode tip „barieră”. Înainte de inițierea tratamentului citostatic pacientele vor fi informate despre posibila influență negativă a medicamentelor respective asupra funcției ovariene și fertilitate. Ablactarea este recomandată pacientelor în curs de tratament sistemic cu citostatice, tratament radioterapic sau hormonoterapie.

Se interzice sarcina pe durata tratamentului cu Tamoxifenum datorită posibilelor efecte teratogene.

C.2.6.2 TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR LA BĂRBAȚI

Caseta 25. Tratamentul cancerului mamar la bărbați

Recomandările pentru tratamentul CGM la bărbați, cu unele deosebiri, sunt identice cu cele elaborate pentru femei. Principiile tratamentului local nu se deosebesc esențial.

Tratamentul inițial mai frecvent este cel chirurgical: mastectomia radicală modificată cu limfodisecție axilară, urmată de radioterapie.

Terapia neoadjuvantă și adjuvantă – cu aplicarea protocoalelor de chimioterapie în asociere sau nu cu terapia anti-HER2/neu - vor fi recomandate în funcție de aceleași criterii ca la sexul feminin.

În calitate de hormonoterapie adjuvantă - Tamoxifenum timp de 5-10 ani sau în prezența contraindicațiilor la Tamoxifenum – inhibitori de aromatază în combinație cu castrare chimică.

Tratamentul cancerului mamar metastatic masculin include următoarele modalități:

- Hormonoterapie: orhiectomia sau tratamentul cu analogi RH-LH cu sau fără asocierea unui antiandrogen, antiestrogeni, progestine, inhibitori de aromatază.
- Chimioterapie, terapia anti-HER2/neu, imunoterapia*, inhibitorii CDK4/6*, inhibitorii PARP*, inhibitorii m-TOR* și PIK3CA* conform schemelor recomandate la femei [I, A].

Supravegherea bărbaților după tratamentul CGM primar de răspândire locală și loco-regională, a formelor recidivante sau pe fon de tratament a bolii metastatice se efectuează conform aceluiași principii elaborate pentru femei [1,3,7,58,59,61-63].

* - metode de diagnostic și tratament indisponibile și neasigurate la moment în Republica Moldova.

C.2.6.3. REABILITAREA PACIENȚILOR CU CGM

Caseta 26. Principii de reabilitare a pacienților cu CGM

Măsurile de reabilitare ale pacienților cu CGM încep odată cu tratamentul specific. Obiectivele principale ale reabilitării trebuie să includă activități ale echipei multidisciplinare (medic oncolog, reabilitolog, kinetoterapeut, psiholog, asistenți medicali, masori, etc.) îndreptate spre prevenirea și tratamentul limfedemului brațului, micșorarea sindromului algic humero-scapular cu restabilirea amplitudinii de mișcare în volum deplin a articulației humeroscapulare adiacente, restabilirea statutului psihoemoțional dereglat de prezența patologiei oncologice, precum și consecințele tratamentului radical (fizio-kinetoterapie, proceduri de limfodrenaj, psihoterapie, psihocorecție).

În timpul tratamentului chirurgical se efectuează reabilitarea intraoperatorie: după indicații, endoprotezarea glandei mamare înlăturate. În perioada postoperatorie precoce se efectuează kinetoterapia specială pentru a restabili funcția membrului superior adiacent și micșorarea riscului de dezvoltare a limfedemului. Peste 6-8 săptămâni după mastectomie pacienta poate beneficia de exoproteză mamară.

Radioterapia utilizată în cazul pacienților oncologici determină inflamație, urmată de fibrozarea căilor limfatice cu apariția riscului de blocaj limfatic și dezvoltarea limfedemului secundar al membrului adiacent. În timpul radioterapiei se aplică unguente pe tegumentele expuse la tratament cu scop de protecție și prevenire a epidermitei postradiante, continuarea ședințelor de kinetoterapie. Se efectuează măsuri de menținere a sistemului respirator prin inhalații, administrarea antibioticelor - în cazul apariției simptomelor de pneumonie postradiantă.

Pacienții cu limfedem al brațului necesită efectuarea curelor de tratament decongestionant, care include limfodrenaj manual și pneumatic, bandajare multistratificată, tratament fizioterapic (laseroterapie, ultrasonoterapie, magnetoterapie și electroanalgezie). Cura de tratament intensiv al limfedemului include 10 proceduri zilnice 1-2 ori pe zi, urmate de tratament de menținere - 1-2 ori pe săptămână cu durata de 3-4 luni, toate efectuate de personal instruit. La necesitate curele se repetă peste fiecare 3-4 luni în decursul primului an.

Reabilitarea în primul an după tratamentul chirurgical se efectuează la fiecare 3 luni. În următorii ani necesitatea curelor de tratament recuperator se stabilește individual.

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

Tratamentul de reabilitare la pacienții cu CGM permite evitarea dezvoltării complicațiilor, prevenirea dizabilității și sporirea calității vieții.

C.2.6.4. ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ ÎN CGM

Caseta 27. Intervenția psihologului

1. Persoane recent diagnosticate:

Scopul principal al intervențiilor psihologice: reducerea stresului generat de prezența bolii cu un pericol vital, diminuarea intensității emoțiilor negative prezente, mobilizarea resurselor personale ale pacienților pentru depășirea situației nou create și suportul în formarea unei motivații hotărâte de a lupta cu boala.

Obiectivele: crearea și susținerea unei relații de încredere cu pacienții, identificarea caracterului și gradului de exprimare al tulburărilor psiho-emoționale, analiza caracterului situației sociale în care se află pacientul, elaborarea unui program individual de intervenție psihologică, ținând cont de statutul psihic, particularitățile individuale și situația socială.

Tipurile de intervenție: psihoterapia de suport, familiarizarea pacientului și însușirea unor tehnici speciale în scopul exteriorizării emoțiilor și reducerii stresului, suport în elaborarea unor stereotipuri noi de comportament, efective în situația socială nouă.

2. Persoanele aflate în faza activă de tratament:

Scopul principal al intervențiilor psihologice: reducerea stresului, determinat de boală și necesitatea tratamentului specific, efectele secundare ale acestui tratament, ameliorarea calității vieții pacienților.

Tipurile de intervenție: realizarea psihoterapiei (mai multe tipuri de psihoterapie) pe parcursul tratamentului, dezvoltarea strategiilor de adaptare și oferirea pacienților unor tehnici speciale pentru a face față emoțiilor și gândurilor distructive. Participarea pacienților în cadrul grupurilor de suport psihologic.

3. Pacienții aflați în remisie, supraviețuitorii:

Scopul intervenției: profilaxia recăderilor emoționale, suportul psihologic în restabilirea statutului familial, social, profesional. Susținerea psihologică în crearea unui nou stil de viață într-un mod sănătos și pozitiv, ținând cont de experiența trăită.

Tipurile de intervenție: implicarea supraviețuitorilor în formarea și activitatea grupurilor de suport în scopul realizării necesității propriei importanțe sociale.

C.2.6.5. ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ ÎN CGM

Caseta 28. Intervenția responsabilului îngrijiri paliative

Vezi PCN – 133 Îngrijiri paliative în dispnee

Vezi PCN – 134 Managementul semnelor și simptomelor gastro-intestinale în îngrijiri paliative

Vezi PCN - 135 Durerea în cancer

Vezi PCN – 136 Îngrijiri paliative în escare

Vezi PCN – 432 Îngrijiri paliative în boli și simptome neurologice și mintale [64].

C.2.6.6. SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU CGM

Caseta 29.

Obiectivul supravegheerii este de a identifica recidivele locale, metastazele sau cancerul mamar contralateral, de a evalua și trata complicațiile induse de tratamentul specific administrat, de a motiva pacientul să continue terapia hormonală, de a oferi suport psihologic și informativ pentru reluarea unei vieți normale.

Riscul de recidivare atinge un nivel maxim în al doilea an după diagnosticare și alcătuiește 2–5%.

Riscul de generalizare a procesului este mai mare la persoanele tinere, cu forme triplu negative ale procesului malign [I, A].

Pacienții cu CGM se vor afla la supravegherea medicului oncolog mamolog din instituțiile specializate.

Supravegherea pacienților cu CGM precoce și local-avansat după tratamentul primar

Regimul de supraveghere:

- ❖ Primii 2 ani – o dată la 3 luni;
- ❖ Al 3-lea – 5-lea an – o dată la 6 luni;
- ❖ după 5 ani – o dată în an - toată viața.

Volumul investigațiilor:

- examenul clinic (inspecția generală, palparea cicatricii postoperatorii, zonelor axilare, infra- și supraclaviculare, ggl cervicali, glandei mamare contralaterale);
- paraclinic de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, analiza generală a urinei)*;
- examen ecografic al glandelor mamare (zonei postoperatorii) cu 2 D în scară gri o dată în 6 luni (în primii 5 ani), apoi anual;
- mamografia glandelor mamare în regim digital*;
- scintigrafia sistemului osteoarticular în regim WHOLE BODY - anual;
- examen ecografic complex (organele cavității abdominale + organele sistemului uro-genital) - primii 5 ani – 1 dată în 6 luni, apoi – 1 dată în an;
- radiografia cutiei toracice, în regim digital - anual;
- examen ginecologic anual - pacientelor tratate cu antiestrogeni (tab. Tamoxifenum) din cauza frecvenței crescute de hiperplazie a endometriului pe fondalul tratamentului antiestrogenic. Biopsia endometriului în lipsa acuzelor nu se recomandă;
- osteodensitometria computerizată - pacienților care administrează îndelungat inhibitori de aromatază. Cu scop profilactic vor fi recomandate preparatele de calciu, Colecalciferolum și bisfosfonați.

** la prezența acuzelor și semnelor clinice suspecte pentru avansarea maladiei, precum și pentru urmărirea pacienților tratați cu PChT și HT din cauza reacțiilor adverse potențiale ale acestor medicamente.*

La necesitate:

- Tomografia computerizată bilanț oncologic (cutie toracică, abdomen + bazinul mic) cu contrast sau fără contrast în caz de prezența patologiilor concomitente (renale, neurologice, etc.), alergie la substanțele de contrast.
- Tomosinteza osoasă, pulmonară - în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în pulmoni, oase, etc.).
- Rezonanța magnetică nucleară până la 1,5 Tesla a creierului cu contrast sau fără contrast (suspecție de Mt), contraindicații la TC.
- TC creier cu contrast sau fără contrast (suspecție de Mt).
- TC trifazică a ficatului, pancreasului, cu contrast, la aparatul spiralat 128/256 Slices (în cazul suspecției la proces secundar).
- IRM glandelor mamare cu contrast, 1,5 Tesla – la necesitate (pentru pacientele tinere, mai ales în cazul prezenței unui țesut mamar dens, a iradierii pe cutia toracică, a predispoziției genetice).
- Rezonanța magnetică nucleară a abdomenului, a organelor bazinului mic cu contrast, 1,5 Tesla - pentru evaluarea răspândirii procesului (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic).
- Tomografia cu emisie de pozitroni – Tomografia computerizată (PET-CT), cu administrarea radiotrasorului FDG F-18 - pentru evaluarea răspândirii procesului (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic).

Supravegherea pacienților cu CGM metastatic

- *Pe parcursul tratamentului.*

Scopul principal este evaluarea beneficiului (eficacității) tratamentului efectuat și suportării (toxicității) acestuia. Se va efectua prin examene fizice regulate și evaluarea rezultatelor investigațiilor instrumentale și de laborator [I, A].

În procesul tratamentului la necesitate pot fi efectuate corecții în protocolul medical: reducerea dozelor, amânarea administrării lor (mărirea intervalelor) sau chiar întreruperea.

- *Evaluarea eficacității și suportării tratamentului.*

Eficacitatea tratamentului se va evalua după fiecare 2-3 luni de terapie hormonală sau 2-3 cicluri de chimioterapie, dar frecvența efectuării investigațiilor poate fi modificată în funcție de situația clinică. Eficacitatea tratamentului va fi evaluată din punct de vedere subiectiv și obiectiv.

Eficacitatea nemijlocită a tratamentului medical va fi evaluată conform recomandărilor OMS sau RECIST versiunea 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (de preferință): regresie completă, regresie parțială, stabilizarea bolii, boală progresivă.

În caz de efect pozitiv (regresie completă, regresie parțială) și în lipsa toxicității pronunțate tratamentul va fi continuat. Tratamentul poate fi continuat și în caz de stabilizare a manifestărilor bolii, dacă se constată un efect subiectiv pozitiv și suportarea este satisfăcătoare.

Avansarea bolii (progresarea procesului) pe fon de tratament specific este indicație pentru schimbarea protocolului.

Nemijlocit înainte de a începe tratamentul specific vor fi evaluate:

- starea generală (de preferință după criteriile ECOG (Eastern Cooperative Oncological Group));
- patologiile concomitente cu efectuarea investigațiilor necesare pentru evaluarea lor;
- tratamentul specific oncologic efectuat anterior și suportarea acestuia;
- parametrii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, analiza biochimică desfășurată a sângelui, etc. la necesitate).

Pe parcursul tratamentului o dată pe săptămână se recomandă să fie efectuată analiza generală a sângelui, iar înainte de inițierea fiecărui ciclu nou - analiza biochimică desfășurată a sângelui.

Evaluarea suportării imediate și a toxicității ulterioare a tratamentului va fi efectuată conform recomandărilor CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (de preferință versiunea 5.0, Noiembrie 27, 2017).

- *Supravegherea după finalizarea tratamentului.*

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

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituții de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală de familie; • medic în laborator <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • material ilustrativ pentru informarea persoanelor cu metoda de autoexaminare, utilaj pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, analizei biochimice a sângelui (proteina, bilirubina, ureea, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.
<p>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog • medic în laborator • medic imagist-radiolog • medic imagist –ecografist • asistente medicale <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograf • aparat de USG dotat cu transductor pentru investigația Doppler a glandei mamare • cabinet radiologic dotat cu mamograf digital • utilaje pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, analizei biochimice a sângelui (proteina, bilirubina, ureea, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.
<p>D.3. Instituțiile de Asistență medicală specializată ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog mamolog • medic oncolog medical • medic oncolog radioterapeut • medic reabilitolog • kinetoterapeut • psiholog • medic în laborator • medic imagist - ecografist • medic morfopatolog • medic citolog • asistente medicale

	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf • cabinet pentru ecografie inclusiv dotat cu Doppler pentru investigația glandei mamare • cabinet radiomagistic, dotat cu mamograf • aparat pentru tomografie computerizată • laborator pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, analizei biochimice a sângelui (proteina, bilirubina, ureea, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei • laborator citologic • laborator morfopatologic • seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncției aspirative cu ac fin • lamele pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice • aparat pentru biopsia cu ac gros Tru-Cut <p>Medicamente și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alcool etilic • iodonat • tifon și bumbac • emplastru • mănuși de cauciuc pentru personal, măști.
<p>D.4. Centrele regionale de depistare precoce a cancerului mamar</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic clinicist instruit in patologia și diagnosticul glandei mamare, precum și în examinarea clinică a glandelor mamare • medic imagist • tehnician radiolog • asistente medicale • registrator <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • instalație de ultrasonografie cu Doppler • mamograf digital <p>Consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mănuși de cauciuc pentru personal, măști.
<p>D.5. Instituții de asistență medicală spitalicească</p>	<p>Departamente: secții specializate</p> <ul style="list-style-type: none"> • mamologie • anesteziologie și terapie intensivă • bloc chirurgical • radiologie și imagistică medicală • oncologie medicală • oncologie radiologică • reabilitare medicală și medicină fizică • serviciul asistență paliativă • serviciul psihologic <p><i>Laboratoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • citologic • anatomie patologică • analize medicale • diagnostic funcțional

	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog (mamolog chirurg) • medic anesteziolog • medic oncolog medical • medic oncolog radioterapeut • medic reanimatolog • asistente medicale • medic laborant • medic radiomagist • medic imagist - ecografist • medic reabilitolog • kinetoterapeut • psiholog • medic bacteriolog • medic morfopatolog • medic citolog.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf • aparat USG cu Doppler pentru investigația glandei mamare • mamograf • aparat pentru CT • aparat pentru IRM • aparat pentru biopsia cu ac gros Tru-Cut a glandei mamare; • aparate pentru radioterapie • aparataj pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, analizei biochimice a sângelui (proteina, bilirubina, ureea, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei • microscop binoculare • criostat și alt aparataj pentru investigațiile morfopatologice • seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncției aspirative cu ac fin • lamele pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice • aparat pentru biopsia cu ac gros Tru-Cut • instrumente pentru efectuarea pansamentelor (pense, foarfece, etc.) • set de instrumente pentru intervenții chirurgicale • electrocauter (pentru blocul chirurgical) • aparataj pentru anestezie generală <p>Consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tifon și bumbac • emplastru • mănuși de cauciuc pentru personalul medical
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remedii pentru chimioterapie și hormonoterapie (<i>Caseta 22,23</i>) • medicamente pentru asistența perioperatorie (<i>Caseta 19</i>)

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A implementa obligatoriu depistarea precoce a CGM	Ponderea persoanelor din toate grupurile de vârstă care prezintă simptome patologice supuse examinării clinice a glandelor mamare cu indicația rezultatelor în fișa de ambulator (%)	Numărul persoanelor (din toate grupurile de vârstă), care prezintă simptome patologice supuse examinării clinice a glandelor mamare cu indicația rezultatelor în fișa de ambulator, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoane (din toate grupurile de vârstă), care prezintă simptome patologice care se află la evidența oncologului din Centrul Regional, pe parcursul ultimului an.
2.	A implementa examenul ecografic al glandelor mamare și ganglionilor limfatici regionali + Doppler la persoanele până la 40 ani cu simptome clinice suspecte	Ponderea persoanelor supuse examenului ecografic al glandelor mamare și ganglionilor limfatici regionali + Doppler la persoanele până la 40 ani cu simptome clinice suspecte pe parcursul unui an (%)	Numărul persoanelor de până la 40 ani cu simptome clinice suspecte, supuse examenului ecografic al glandelor mamare și ganglionilor limfatici regionali + Doppler, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane de până la 40 ani cu simptome clinice suspecte ce au fost supuse examenului ecografic al glandelor mamare și ganglionilor limfatici regionali + Doppler care se află la evidența medicului oncolog din Centrul Regional, pe parcursul ultimului an.
3.	A implementa examinarea mamografică și ecografică cu Doppler la persoanele după 40 de ani cu simptome clinice suspecte.	Ponderea persoanelor după 40 de ani supuse examinării mamografice și ecografice cu Doppler cu simptome clinice suspecte (%)	Rata persoanelor peste 40 ani cu simptome clinice suspecte, supuse examenului mamografic și ecografic cu Doppler, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoane peste 40 ani cu simptome clinice suspecte, supuse examenului mamografic și ecografic cu Doppler care se află la evidența medicului oncolog din Centrul Regional pe parcursul ultimului an.
4.	A spori rata de examinare în Centrului de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic a persoanelor cu suspecție la proces oncologic în glanda mamară.	Ponderea persoanelor cu suspecție la proces oncologic în glanda mamară supuse examinării în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic (%)	Rata persoanelor cu suspecție la proces oncologic supuse examinării în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic x 100	Numărul total de persoane cu suspecție la proces oncologic în glanda mamară ce s-au adresat în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic pe parcursul ultimului an.

5.	A spori rata depistării persoanelor cu stadii precoce ale CGM (T0-2 N0M0)	Ponderea persoanelor cu stadii precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN-45 „Maladii benigne ale glandei mamare”, pe parcursul ultimului an (%)	Numărul persoanelor cu forme precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN-45 „Maladii benigne ale glandei mamare”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu forme precoce ale CGM care se află la evidența medicului oncolog pe parcursul ultimului an.
6.	A micșora rata de depistare a pacienților cu stadiile III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare”.	Ponderea pacienților cu stadiile III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an (%)	Numărul pacienților cu stadiile III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an x 100.	Numărul total al pacienților cu stadiile III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul unui an.
7.	A spori numărul de depistare a pacienților supuși tratamentului radical conform prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare”	Ponderea pacienților supuși tratamentului radical conform prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an (%)	Numărul pacienților supuși tratamentului radical conform prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total al pacienților supuși tratamentului radical conform prevederilor PCN-102 „Cancerul glandei mamare” pe parcursul ultimului an x 100.

ANEXE

Anexa 1. GHIDUL PACIENTULUI CU CANCER AL GLANDEI MAMARE

Introducere

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

Informațiile pentru pacienții cu CGM sunt:

- cauzele apariției cancerului mamar
- simptomele specifice bolii
- metodele prin care se stabilește dacă persoana are cancer mamar
- tactica tratamentului pentru cancerul mamar

Asistența medicală de care trebuie să beneficieze pacientul cu cancer mamar

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

E important de știut: aveți dreptul să fiți informat 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. 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 conduita cea mai potrivită pentru Dvs.

Cauzele apariției cancerului mamar

Cauzele exacte ale apariției cancerului mamar nu sunt cunoscute, însă există mai mulți factori de risc care influențează șansele de a dezvolta cancerul de sân:

➤ *Factorul hormonal (hiperestrogenemia)* - femeile care au avut prima menstruație mai devreme de 12 ani sau au intrat în perioada de menopauză mai târziu de 55 ani, au un risc mărit de cancer de sân. Acest lucru se datorează faptului că organismul lor a fost expus mai frecvent la acțiunea estrogenilor. De menționat este faptul, că expunerea la estrogeni începe odată cu prima menstruație și scade brusc în timpul menopauzei.

➤ *Factorii exogeni* - agenți fizici: radiațiile ionizante, ultraviolete, traumatismele (acute sau cronice) ale GM; agenții chimici: fumatul, alcoolul, poluarea atmosferică, apei, solului, alimentația, etc.; agenți biologici: virușii și retrovirușii, etc.

➤ *Factorii endogeni:*

- factorul genetic - persoanele care prezintă mutații la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2 au un risc mult mai mare de a dezvolta cancer de sân. Dacă mai multe persoane din familie (mamă, soră, fiică) au avut cancer mamar, este posibil să existe o predispoziție genetică în familie.

- factorii funcției reproductive - ciclul menstrual neregulat, nuliparitatea sau nașterea primului copil după vârsta de 30 ani.

- funcția de lactație - CGM mai frecvent apare la femeile care nu alăptează copiii sau îi alăptează o perioadă scurtă de timp.

- funcția genitală: avorturile - au loc dereglări hormonale ireversibile, ce influențează asupra GM, ovarelor, glandei tiroide, endometriului, etc.

- terapia hormonală fără prescripția medicului - administrarea preparatelor hormonale cu scop de contracepție, asemenea terapiei de substituție hormonală, pentru a gestiona simptomele menopauzei. Preventiv administrării e necesar de efectuat un control medical general, inclusiv cu consultul mamologului, pentru a determina patologii care prezintă risc pentru administrarea acestor preparate (procesele hiperplazice ale GM).

- factorii endocrino-metabolici definiți de patologii concomitente ale organismului – persoanele supraponderale, în special după menopauză au un risc mărit de cancer de sân. Miomul uterin, endometrioza, polichistoza ovariană, procesele inflamatorii ale ovarelor - cărora le este caracteristică dereglarea statusului hormonal al organismului.

Care sunt simptomele cancerului de sân?

Simptomele cancerului de sân pot varia de la o persoană la alta, iar unele persoane pot să nu prezinte nici un simptom în stadiile timpurii ale bolii.

Una dintre cele mai întâlnite întrebări este: "cancerul de sân doare?"

Cancerul de sân nu doare, cel puțin în stadiile incipiente. Majoritatea persoanelor cu cancer de sân nu prezintă durere în sân atunci când detectează pentru prima dată un nodul în sân. Totuși, deși cancerul mamar nu doare decât în faze avansate, există simptome pe care le poți identifica singur sau la un examen clinic regulat:

- nodul palpabil nedureros cu suprafața neregulată, dură (cel mai frecvent), cu contur șters;
- modificarea formei sau mărimii glandei mamare
- prezența adenopatiilor axilare
- retracția sau devierea mamelonului, eliminări din mamelon
- iritația, îngroșarea sau tumefierea pielii de la nivelul glandelor mamare
- durere (rareori) la nivelul glandelor mamare
- prezența hiperemiei, scuamelor, crustelor sau deformarea mamelonului.

E important de știut: Chiar dacă nu ai avut cazuri de cancer în familie sau crezi că nu prezinți riscul de a dezvolta această boală, trebuie să știi că această afecțiune se poate dezvolta și în cazul persoanelor care nu au factori de risc sau a celor cu un istoric medical neagrav.

Un alt motiv pentru care simptomele cancerului la sân rămân ignorate ține de stilul de viață dinamic. Astfel, există riscul să nu observi transformările propriului corp, iar primele simptome ale cancerului la sân să treacă ușor neobservate.

Tratamentul cancerului glandei mamare

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

Tratamentul CGM, de regulă, este un tratament complex, care prevede mai multe metode de tratament: medicamentos, radioterapic, chirurgical. De aceea, în elaborarea programului de tratament participă specialiștii corespunzători. Planul de tratament propus este elaborat în funcție de extinderea procesului tumoral și de particularitățile organismului Dvs. 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 acțiunea asupra celulelor tumorale.

Tratamentul chirurgical reprezintă principala metodă de tratament, deoarece se înlătură tumora malignă și ganglionii limfatici regionali (la necesitate) 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/fără ganglionii limfatici regionali - așa numita operație organomenajantă sau înlăturarea totală a glandei mamare cu/fără ganglionii limfatici regionali - mastectomia. Medicul va explica 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, precum și consultul psihologului. Exercițiile fizice cuprind mișcări de diferit volum ale membrului superior pentru restabilirea funcției acestuia. În cazuri necesare se indică masaj al brațului, magnetoterapia și alte măsuri de recuperare.

Deseori tratamentul CGM nu se limitează numai la intervenția chirurgicală, deseori pacientul administrează chimioterapie neoadjuvantă, hormonoterapie sau/și radioterapie. Numărul curelor de PChT va fi determinat de particularitățile biologice ale tumorii și starea organismului.

Radioterapia, reprezintă un tratament local, care acționează asupra celulelor canceroase. Se aplică, de obicei, pe cicatricea postoperatorie și zonele ganglionare regionale. Tratamentul radioterapic după intervenția chirurgicală micșorează probabilitatea dezvoltării recidivelor locale.

Chimioterapia poate duce la efecte adverse (greați, vomă, diaree, devieri 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 5- 10 ani în condiții de domiciliu cu frecventarea periodică a medicului pentru evaluarea stării generale. După externare se vor indica termenii următoarei vizite sau internări în staționar (la necesitate).

Pe parcursul tratamentului e necesar de respectat un stil de viață sănătos care include o alimentație echilibrată, exerciții fizice regulate și evitarea obiceiurilor nocive precum fumatul și consumul excesiv de alcool. Aceste măsuri pot contribui la menținerea sănătății și la reducerea riscului de recidivă. Alimentația în cancerul de sân are un rol important în recuperare și în menținerea unei stări generale de sănătate. Dacă aveți efecte secundare persistente din cauza tratamentului, discutați cu medicul despre gestionarea lor și despre orice intervenții necesare.

IMPORTANT!

Vă reamintim că simptomele diferă de la o afecțiune mamară la alta, iar lipsa simptomelor nu înseamnă și lipsa problemelor. Cancerul de sân nu doare decât în stadii avansate, iar prezența durerii nu înseamnă neapărat cancer. De aceea, este foarte important să mergi regulat la un specialist în domeniu, înainte de apariția manifestărilor clinice.

Cancerul depistat în stadiu incipient, respectiv stadiul 0 și I, poate fi vindecat ușor și fără urmări, în proporție de 94%. Timpul e cel mai bun aliat al tău împotriva cancerului de sân!!!

Atât înainte de a iniția tratamentul, pe parcursul acestuia, cât și după finisarea 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 finisarea 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 finisarea 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>Domenii/parametri evaluați</i>	<i>Codificarea</i>
1	Denumirea instituției evaluate prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Data de naștere a pacientului	DD – LL – AAAA sau necunoscută - 9
4	Mediul de reședință	urban - 0, rural - 1, necunoscut - 9
5	Sexul	masculin – 1, feminin - 2
INTERNAREA		
6	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
7	Numărul internărilor	primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6
8	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9
9	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut - 9
10	Transferul în alte secții	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9 terapie intensivă - 2; alte secții - 3
11	Respectarea criteriilor de internare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
DIAGNOSTICUL		
12	Stadiul CGM la internare	st. 0 - 2; St. I - 3; St. II - 4; St. III - 5; St. IV - 6; necunoscut - 9
13	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a CGM	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
14	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii CGM	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
15	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
16	Consultul altor medici specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
17	Investigații indicate de către alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
18	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă - 2; depistare precoce - 3; centrul consultativ - 4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9
19	Efectuarea profilaxiei primare și secundare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
20	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9
21	Face parte pacientul din grupul de risc	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
22	Managementul stărilor de urgență	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
23	Maladii concomitente înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
TRATAMENTUL		
24	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP - 2; secția consultativă - 3; staționar - 4; instituție medicală privată - 6; alte instituții - 7; necunoscut - 9
25	Tratamentul etiopatogenetic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 chirurgical - 2; chimioterapic - 3; radioterapic - 4
26	Tratamentul simptomatic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
27	Complicații înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
28	Efecte adverse înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
29	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
30	Rezultatele tratamentului	vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4; complicații - 6; necunoscut - 9
31	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
32	Respectarea criteriilor de externare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientului - 3; consilierea rudelor - 4

33	Supravegherea pacientului	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; medical AMP- 2; oncologul raional - 3; institutul oncologic - 4
34	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

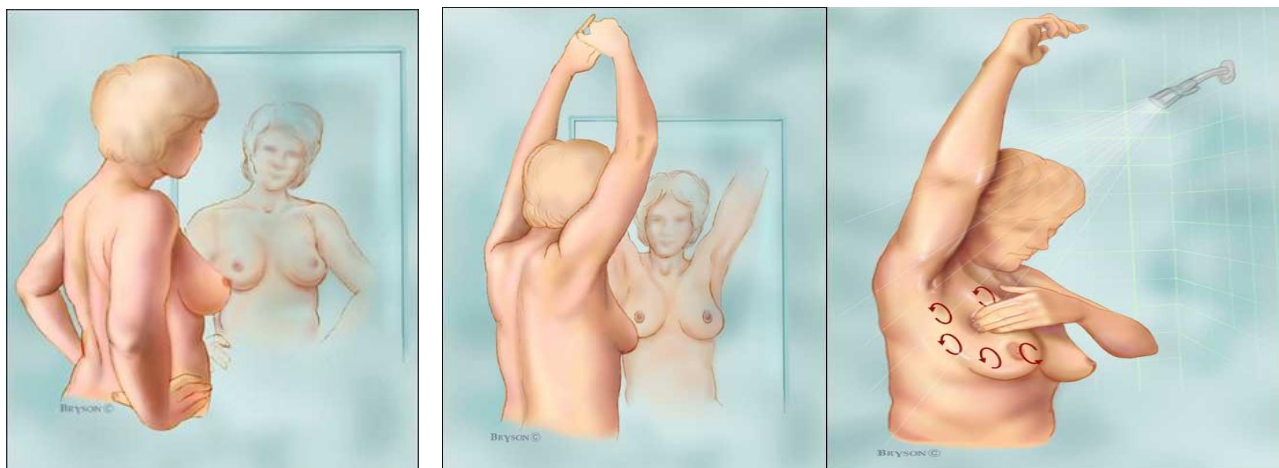
<i>Nivelul de dovadă</i>	<i>Caracterizarea dovezilor</i>
I	Dovezi din cel puțin un studiu de control randomizat, de bună calitate, de calitate metodologică (potențial scăzut de bias) sau meta-analiză a studiilor randomizate bine dirijate, fără eterogenitate
II	Trialuri randomizate mici sau studii mari randomizate cu suspiciune de prejudecată (calitate metodologică inferioară) sau meta-analiză a unor astfel de studii sau a studiilor cu eterogenitate demonstrată
III	Studii de cohortă prospectivă
IV	Studii de cohortă retrospectivă sau studii de caz-control
V	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>
Grad A	Foarte recomandat, există date suficiente că beneficiile depășesc riscurile
Grad B	Recomandat, dar dovezile existente sunt limitate ca număr și calitate a datelor; beneficiile depășesc riscurile.
Grad C	Nu este recomandat de rutină; balanța risc-beneficiu este apropiată.
Grad D	Nu este recomandat de rutină, există dovezi care arată că e ineficient sau riscurile depășesc beneficiile.
Grad E	Nu e recomandat de rutină, dovezile lipsesc și balanța risc-beneficiu nu poate fi determinată

TEHNICA AUTOEXAMINĂRII GLANDELOR MAMARE



Autoexaminarea presupune autocontrolul sânilor de către fiecare femeie la orice vârstă și include inspecția și palparea sânilor.

Inspecția se face privind ambii sâni într-o oglindă 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 (îngroșarea, hiperemia, umbilicarea, 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 obligator 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 memorat. 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 despre 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 drept metodă de depistare precoce este aceea, că autoexaminarea este practică corect foarte rar. Astfel, 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 examinări.

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

BIBLIOGRAFIE

1. **Sofroni, D., Ghidirim, N., Miron, L., Martalog, V. și Rotaru, T.**, 2020. *Tratat de oncologie*. Chișinău: Tipografia Centrală. 1036 p. ISBN 978-9975-151-53-5.
2. **Anghel, R.**, 2019. *Oncologie generală. Manual universitar*. București: Editura Universitară "Carol Davila". 234 p.
3. **Sofroni, D., Cucieru, C., Bacalim, L., Vîrlan, M. și Șveț, V.**, 2023. *Basics of oncology*. Chișinău: Tipografia Centrală. 442 p. ISBN 978-5-88554-239-5.
4. **Ferlay, J., Ervik, M. și Lam, F.** (eds.), 2020. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponibil la: <https://gco.iarc.fr/today> [Accesat februarie 2021].
5. **Abdel-Wahab, M., Gondhowiardjo, S. și Rosa, A.** (eds.), 2021. *Global radiotherapy: current status and future directions—white paper*. *JCO Global Oncology*, 7, pp.827-842.
6. **Hricak, H., Abdel-Wahab, M. și Atun, R.**, 2021. *Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission*. *The Lancet Oncology*, 22, pp.e136-e172.
7. **NCCN**, 2024. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer Version 4.2024*. Disponibil la: <https://www.nccn.org>.
8. **Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. și Jemal, A.**, 2022. *Cancer statistics, 2022*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72, pp.7-33.
9. **Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. și Jemal, A.**, 2024. *Cancer statistics, 2024*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, pp.12-49.
10. **Allison, K.H., Hammond, M.E.H., Dowsett, M. și alții**, 2020. *Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline update*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144, pp.545-563.
11. **Cobleigh, M.A., Anderson, S.J., Siziopikou, K.P. și alții**, 2021. *Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy*. *Journal of Clinical Oncology*, 39, pp.2367-2374.
12. **Hunt, K.K., Suman, V.J., Wingate, H.F. și alții**, 2023. *Local-regional recurrence after neoadjuvant endocrine therapy*. *Annals of Surgical Oncology*, 30, pp.2111-2118.
13. **Schmid, P., Cortes, J., Dent, R. și alții**, 2022. *Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer*. *The New England Journal of Medicine*, 386, pp.556-567.
14. **Johnston, S.R.D., Harbeck, N., Hegg, R. și alții**, 2020. *Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of hr+, her2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE)*. *Journal of Clinical Oncology*, 38, pp.3987-3998.
15. **Coleman, R., Finkelstein, D.M., Barrios, C. și alții**, 2020. *Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE)*. *The Lancet Oncology*, 21, pp.60-72.
16. **Schmid, P., Cortés, J., Dent, R.A. et al.** 2023. *Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study (abstract)*. *Annals of Oncology*, 34, p. S1257.
17. **Yau, C., Osdoit, M., van der Noordaa, M. et al.** 2022. *Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients*. *The Lancet Oncology*, 23, pp. 149–160.
18. **Pagani, O., Walley, B.A., Fleming, G.F. et al.** 2023. *Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: Long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials*. *Journal of Clinical Oncology*, 41, pp. 1376–1382.
19. **Baek, S.Y., Noh, W.C., Ahn, S.H. et al.** 2023. *Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: An 8-year follow-up of the ASTRA trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 41, pp. 4864–4871.
20. **Del Mastro, L., Mansutti, M., Bisagni, G. et al.** 2021. *Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 22, pp. 1458–1467.
21. **Gnant, M., Fitzal, F., Rinnerthaler, G. et al.** 2021. *Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer*. *The New England Journal of Medicine*, 385, pp. 395–405.
22. **Kalinsky, K., Barlow, W.E., Gralow, J.R. et al.** 2021. *21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer*. *The New England Journal of Medicine*, 385, pp. 2336–2347.
23. **Noordhoek, I., Treuner, K., Putter, H. et al.** 2021. *Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy*. *Clinical Cancer Research*, 27, pp. 311–319.

24. Johnston, S.R.D., Harbeck, N., Hegg, R. et al. 2020. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of hr+, her2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*, 38, pp. 3987–3998.
25. Gnant, M., Dueck, A.C., Frantal, S. et al. 2022. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology*, 40, pp. 282–293.
26. Loibl, S., Marmé, F., Martin, M. et al. 2021. Palbociclib for residual high-risk invasive hr-positive and her2-negative early breast cancer—The Penelope-B trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39, pp. 1518–1530.
27. Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z. et al., 2024. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 390, pp.1080–1091.
28. Geyer, C.E., Jr., Garber, J.E., Gelber, R.D. et al., 2022. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*, 33, pp.1250–1268.
29. Gnant, M., Frantal, S., Pfeiler, G. et al., 2022. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer. *NEJM Evidence*, 1, p.EVIDoa2200162.
30. Coleman, R., Finkelstein, D.M., Barrios, C. et al., 2020. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21, pp.60–72.
31. Gray, R., Bradley, R., Braybrooke, J. et al., 2019. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*, 393, pp.1440–1452.
32. Wang, X., Wang, S.S., Huang, H. et al., 2021. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325, pp.50–58.
33. Tolaney, S.M., Tarantino, P., Graham, N. et al., 2023. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *The Lancet Oncology*, 24, pp.273–285.
34. Loibl, S., Jassem, J., Sonnenblick, A. et al., 2022. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of Oncology*, 33, pp.986–987.
35. von Minckwitz, G., Huang, C.S., Mano, M.S. et al., 2019. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380, pp.617–628.
36. Tarantino, P., Tayob, N., Dang, C.T. et al., 2023. Abstract PD18-01: Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel plus Trastuzumab for Stage I HER2+ Breast Cancer: 5-year results and correlative analyses from ATEMPT (TBCRC033). *Cancer Research*, 83, pp.PD18-01–PD18-01.
37. D'Hondt, V., Canon, J.L., Roca, L. et al., 2019. UCBG 2-04: Long-term results of the PACS 04 trial evaluating adjuvant epirubicin plus docetaxel in node-positive breast cancer and trastuzumab in the human epidermal growth factor receptor 2-positive subgroup. *European Journal of Cancer*, 122, pp.91–100.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2021. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13,864 women in seven randomised trials. *The Lancet Oncology*, 22, pp.1139–1150.
39. van der Voort, A., van Ramshorst, M.S., van Werkhoven, E.D. et al., 2021. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual erbb2 blockade in patients with erbb2-positive breast cancer: A secondary analysis of the train-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncology*, 7, pp.978–984.
40. Earl, H.M., Hiller, L., Vallier, A.L. et al., 2019. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 393, pp.2599–2612.
41. Pivot, X., Romieu, G., Debled, M. et al., 2019. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *The Lancet*, 393, pp.2591–2598.
42. Slamon, D.J., Neven, P., Chia, S. et al., 2020. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382, pp.514–524.
43. Mehta, R.S., Barlow, W.E., Albain, K.S. et al., 2019. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380, pp.1226–1234.
44. Andre, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G. et al., 2019. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380, pp.1929–1940.

45. **Bachelot, T., Ciruelos, E., Schneeweiss, A. et al.**, 2019. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Annals of Oncology*, 30, pp.766–773.
46. **Modi, S., Saura, C., Yamashita, T. et al.**, 2019. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*.
47. **Freedman, R.A., Gelman, R.S., Anders, C.K. et al.**, 2019. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 37, pp.1081–1089.
48. **Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y.-H. et al.**, 2019. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37, p.1002.
49. **Robson, M.E., Tung, N., Conte, P. et al.**, 2019. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 30, pp.558–566.
50. **Emens, L.A., Cruz, C., Eder, J.P. et al.**, 2019. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncology*, 5, pp.74–82.
51. **Schmid, P., Adams, S., Rugo, H.S. et al.**, 2019. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology*, 37, pp.1003–1003.
52. **Giarratano, T., Frezzini, S., Zanocco, M. et al.**, 2019. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. *Breast Journal*, 2019.
53. **Vernieri, C., Prisciandaro, M., Milano, M. et al.**, 2019. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clinical Breast Cancer*, 19, pp.e306–e318.
54. **Meric-Bernstam, F., Shukla, N., Peled, N. et al.**, 2019. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. *Cancer Research*, 79, pp.P6-20-02.
55. **Drilon, A.**, 2019. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Annals of Oncology*, 30, pp.viii23–viii30.
56. **Adams, S., Loi, S., Toppmeyer, D. et al.**, 2019. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*, 30, pp.405–411.
57. **Phan, K., Charif, M.**, 2020. Pembrolizumab for PD-L1-positive breast cancer refractory to chemotherapy. *American Journal of Therapeutics*, 27, pp.e622–e624.
58. **Alva, A.S., Mangat, P.K., Garrett-Mayer, E. et al.**, 2019. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, p.1014.
59. **Gennari, A., André, F., Barrios, C.H. et al.**, 2021. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), pp.1475–1495.
60. **Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A.H. et al.**, 2022. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology*, 33(11), pp.1097–1118.
61. **Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A. et al.**, 2023. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines v1.1. *Annals of Oncology*, 32(12), pp.1475–1495.
62. **Тюляндин, С.А., Артамонова, Е.В., Жигулев, А.Н. et al.**, 2023. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли*, 13(3s2), стр. 157–200.
63. **Loibl, S., André, F., Bachelot, T. et al.**, 2024. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), pp.159–182.
64. **Ministerul Sănătății din Republica Moldova**, 2024. *Ghiduri clinice și protocoale pentru îngrijiri paliative*. Disponibil la: <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ingrijiri-paliative/>.