|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |   |  |

**MINISTERUL SĂNĂTĂŢII, MUNCII ŞI PROTECŢIEI SOCIALE**

**AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Cancerul glandei mamare**

**Protocol clinic national**

 **PCN - 102**

**Chișinău, 2019**

**Aprobat la şedinţa Consiliului de Experţi din 07.06.2019, proces verbal nr. 2**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătăţii, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 846 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic naţional**

**„Cancerul glandei mamare”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Larisa Sofroni**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Vasile Jovmir**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Corneliu Ureche**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Simona Chilaru**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Diana Sochircă**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Bulat Iurie** | IMSP Institutul Oncologic |
| **Petru Tuzlucov**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Larisa Cotoneț**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Ludmila Eftodiev**  | IMSP Institutul Oncologic |
| **Inga Chemencedji**  | IMSP Institutul Oncologic |
|  |  |
|  |  |

 **Recenzenți oficiali:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nicolae Bacinschi** | Catedra Farmacologie și farmacologie clinică,USMF „Nicolae Testemiţanu”;  |
| **Valentin Gudumac**  | Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemiţanu”;  |
| **Ghenadie Curocichin**  | Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemiţanu”;  |
| **Tamara Andrușca**  | Compania Naţională de Asigurări în Medicină; |
| **Vladislav Zara**  |  Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale. |

**CUPRINS**

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

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

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

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

**A. PARTEA INTRODUCTIVĂ**

**A.1. Diagnosticul maladiei:**

**C**ancerul glandei mamare CIM-10, D05 și C50

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

D05 – cancerul *in situ* al GM

C50 glanda mamară (exclude pielea sânului C44)

C50.0 Mamelon și areola

C50.1 Cadranul central al glandei mamare

C50.2 Cadranul superio-intern al glandei mamare

C50.3 Cadranul inferio-intern al glandei mamare

C50.4 Cadranul superio-extern al glandei mamare

C50.5 Cadranul inferio-extern al glandei mamare

C50.6 Prelungirea axilară a glandei mamare

C50.8 Afectarea glandei mamare în afara localizărilor menționate

C50.9 Nu este specificată localizarea procesului

**A.3. Utilizatorii:**

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

***Notă:*** Protocolul la necesitate poate fi utilizat şi de alţi specialişti.

**A.4. Scopurile protocolului:**

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| ***Numele, prenumele*** | ***Funcția deținută*** |
| **Larisa Sofroni**  | d.h.ș.m, conferențiar cercetător, șef Laboratorul științific Tumorile organelor reproductive, IMSP IO |
| **Vasile Jovmir**  | d.h.ș.m, profesor cercetător, IMSP IO, președintele Comisiei pe Specialitate a MSMPS în Oncologie, chimioterapie și radioterapie  |
| **Corneliu Ureche**  | d.ș.m., sef secției Mamologie 1, IMSP IO |
| **Simona Chilaru**  | d.ș.m., sef secției Mamologie 2, IMSP IO |
| **Diana Sochircă**  | d.ș.m., colaborator științific, IMSP IO |
| **Bulat Iurie** | d.h.ș.m, profesor cercetătotr, vicedirector ştiinţă IMSP IO |
| **Petru Tuzlucov**  | Șef Departamentul Radioterapie, IMSP IO |
| **Larisa Cotoneț**  | Șef secție Radioterapie nr.1, IMSP IO |
| **Ludmila Eftodiev**  | Șef secție Radioterapie nr.2, IMSP IO |
| **Inga Chemencedji**  | Șef secție Anatomie patologică, IMSP IO |

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Denumirea** | **Persoana responsabilă, semnătura** |
| Comisia ştiinţifico-metodică de profil Oncologie şi radioterapie; hematologie şi hemotransfuzie |  |
| Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale | vladislav zara-semnatura1 |
| Consiliul de Experţi al MSMPS | Grosu |
| Compania Naţională de Asigurări în Medicină |  |

**A.9. Definiţiile folosite în document**

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

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

**Cancer „in situ"** - cancer intraepitelial, fără invazie în ţesuturile subepiteliale.

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

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

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

***Scopul*** screening-ului de masă este scăderea morbidităţii şi/sau a mortalităţii într-o populaţie, prin detecţia cancerulu în stadii precoce la populația aparent sănătoasă.

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

**A. 10. Informaţia epidemiologică**

Cancerul glandei mamare actualmente reprezintă cea mai frecventă formă de neoplazii la femei, constituind o problemă majoră cu impact global, cauzată de morbiditate și mortalitate înaltă.

Cancerul mamarcontinuă să fie o problemă de mare actualitate în oncologie deoarece, pe de o parte, frecvenţa morbidității prin această localizare se menţine la un nivel foarte ridicat, iar pe de altă parte, au apărut modalităţi de reducere a mortalităţii.

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova cancerul glandei mamare ocupă primul loc în structura morbidităţii prin tumori maligne la femei. Conform ultimelor date statistice prezentate de Cancer Registru al IMSP Institutul Oncologic, incidenţa tumorilor maligne ale glandelor mamare creşte din an în an. În anul 2015 au fost luate la evidență în IMSP Institutul Oncologic 1013 paciente, care au constituit 53,6 %000, în 2016 numărul pacientelor a ajuns deja la 1170 (63,4%000), iar în anul 2017 numărul acestora a crescut la 1199, ce a constituit 65,0%000. Respectiv a crescut și ponderea morbidității prin tumori maligne ale glandelor mamare de la 10,7% în 2015, la 11,9 % - în 2017.

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

**B. PARTEA GENERALĂ**

|  |
| --- |
| **B.1. Nivel de asistenţă medicală primară** |
| **Descriere****(măsuri)** | **Motive****(repere)** | **Paşi****(modalităţi şi condiţii de realizare)** |
| **1. Profilaxia primară**  | **Trauma psihică** acută şi cronică contribuie la dereglări hormonale şi imune severe, ce măresc riscul în CGM.**Trauma fizică** a GM scade cantitatea IgA pe membrana celulei glandulare şi micşorează imunitatea tisulară anticanceroasă.**Factorii funcției reproductive (**menarhă precoce, menopauza tardivă, avorturile, nuliparitatea) contribuie la proliferarea ţesutului glandular mamar și la hiperstimularea estrogenică [34, 39].**Factorul ereditar** (BRCA1, BRCA2, etc) [24, 27].**Abuzul de alcool** afectează ficatul, diminuând, funcţia metabolică şi de eliminare a hormonilor. **Obezitatea.** În ţesutul adipos periferic se petrece aromatizarea testesteronului (trecerea lui în estronă), prin urmare, obezele au o sursă suplimentară de estrogeni, ce majorează riscul în procesele precanceroase şi maligne ale GM. **Alimentaţia.** Grăsimile de origine animalieră conţin o cantitate sporită de colesterol, care este o sursă suplimentară a hormonilor steroizi. **Fumatul –** tutunul conține peste 4000 substanţe toxice, inclusiv, cancerigene, care acționează asupra tuturor organelor, inclusiv și a țesutului glandular.**Radiaţia.** Câmpul magnetic, acţiunea substanţelor şi surselor radioactive contribuie la afectarea genomului celulei și mărește riscul în procesele displazice şi neoplazice (Grad de dovadă I), [34, 35]. | **Obligatoriu:*** Recomandări pentru prevenirea stresului psihic: acut şi cronic;
* Informarea populaţiei despre rolul traumei glandei mamare în riscul CGM şi conduita în caz de trauma;
* Recomandări pentru planificarea familiei;
* Vigilență oncologică sporită a grupului de femei cu ereditatea agravată;
* Informarea pacientelor privitor la respectarea modului sănătos de viaţă:

combaterea tabagismului, evitarea consumului abuziv de alcool; limitarea consumului grăsimilor de origine animalieră;întrebuinţarea cantităţii optime de Iod în alimentaţie; combaterea sedentarismului; menţinerea masei corporale în limita normei (IMC ≤ 25); limitarea (până la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.), evitarea contactului cu substanţe radioactive *(Caseta 2).** Familiarizarea cu autocontrolul sânilor- referire la sursa: Tehnica autocontrolului glandelor mamare *(Anexa 3)*.
 |
| **2. Profilaxia secundară** | Tratamentul stărilor funcționale dishormonale și a patologiilor asociate (tiroidiene, ginecologice, neurologice, hepatice etc.) | **Recomandabil:**Consult și tratament la specialiștii de profil |
| **3. Depistarea precoce** | Depistarea precoce a CGM se efectuiază în baza obiectivului specific 2: *Sporirea ratei de depistare precoce a cancerului din cadrul Programului naţional de control al cancerului pentru anii 2016-2025.* **Scopul programului:** Micşorarea morbidităţii şi mortalităţii prin cancer mamar în Republica Moldova. (Grad de dovadă I). | **Obligatoriu:**școlarizarea femeilor cu autoexaminarea GM de la orice vârstă;examinarea clinică a GM de la vârsta de 18 ani;examinarea USG a GM de la vârsta de 18 ani; mamografia, la depistarea patologiei localizate în GM (după 35 de ani), (Caseta 3) |
| **4.Screening-ul mamografic** | Screening-ul prin mamografie digitală rămâne a fi metoda de bază în depistarea precoce a cancerului mamar [1, 3]. | Programe –pilot de screening mamografic în raioanele cu indicatorii maximali de incidență și prevalență pentru ultimii ani statistici. |
| **5. Necesitatea consultului specialistului**  |  Pacientele cu prezența oricărei formațiuni localizate în GM necesită a fi îndreptate la consultația medicului oncolog mamolog pentru efectuarea investigaţiilor complexe prevăzute în acest protocol. | **Obligatoriu:**Toate pacientele la care a fost depistată patologia localizata a glandei mamare, se îndreaptă la oncologul raional pentru o investigaţie complexă (clinică, USG, mamografia, examinarea citologică) cu scopul de a confirma sau a infirma diagnosticul. Pacienta va fi obligatoriu îndreptată cu rezultatele investigaţiilor la consultația medicului oncolog mamolog.  |
| **6. Profilaxia terţiară** | În intervalul dinte curele de tratament şi după finisarea acestuia se vor lichida complicaţiile survenite, se va efectua tratamentul patologiilor concomitente conform indicaţiilor specialiştilor inițiați în tratamentul cancerului glandei mamare (Grad de dovadă IV) [16, 17]. | **Obligatoriu:**Supravegherea se va face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor specialiştilor implicați în tratamentul cancerului glandei mamare *(caseta 23, 27).* |
| **B.2. Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)** |
| **Descriere****(măsuri)** | **Motive****(repere)** | **Paşi****(modalităţi şi condiţii de realizare)** |
| **1. Profilaxia primară**  |  Vezi descrierea B1 | Vezi descrierea B1 |
| **2. Profilaxia secundară** |  Vezi descrierea B1 | Pacienta va fi obligatoriu îndreptată cu rezultatele investigaţiilor l consultația medicului oncolog mamolog.  |
| **3. Diagnosticul**  |
| **3.1 Suspectează sau confirmă diagnosticul de cancer al glandei mamare.** |  | **Obligatoriu:*** Colectarea anamnezei *(caseta 5)*
* Investigaţii clinice *(caseta 6,7 )*
* Investigaţii paraclinice *(caseta 8)*
* Mamografia (conform recomandărilor);
* USG (conform recomandărilor):
* Radiografia cutiei toracice;
* ECG;
* Analiza generală a sângelui;
* Determinarea grupei sangvine și a Rh factor
* Analiza generală a urinei;
* Biochimia sângelui (proteina, albumina plazmei,ureia, bilirubina totală, directă şi indirectă, ALT, AST,fosfataza alcalină, amilaza, K, Ca, Mg, indicii coagulogramei);
* Efectuarea diagnosticului diferenţial *(Tabelul 1 ).*
 |
| **4. Îndreptarea la consultaţia oncologului mamolog.** | Tratamentul CGM are un caracter complex, care include tratamentul PCT (neoadjuvant sau adjuvant), RT, intervenţia chirurgicală şi HT. Elaborarea strategiei de tratament se efectuează în baza a mai multor criterii, de aceia tactica de tratament se va elabora numai în cadrul comisiilor multidisciplinare, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuţi, reabilitologi, psihologi, ș.a.). La fel, instituția dată trebuie să dispună atât de specialiştii anatomopatologi, care vor stabili corect caracterul procesului în GM, cât și de utilaj special pentru efectuarea investigaţiei histopatologice urgente şi definitive a materialului prelevat. Prin comisia multidisciplinară se va elabora tactica de tratament specific al pacientei cu CGM (Grad de dovadă I) [7, 11, 30]. | **Obligatoriu:**Toate pacientele la care a fost suspectat sau confirmat diagnosticul de CGM se îndreaptă la consultaţia oncologului mamolog, care va prezenta pacienta la comisia multidisciplinară pentru elaborarea tacticii de tratament.  |
| **5. Supravegherea**  | Scopul supravegherii este de a monitoriza atât efectul tratamentului specific administrat în legatură cu CGM, cât şi cel al maladiilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, ginecologice etc.). | **Obligatoriu:**Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie, conform recomandărilor oncologului mamolog *(caseta 23,27).*La apariţia simptomelor clinice de recidive sau metastaze la distanţă, medicul de familie sau oncologul raional îndreaptă pacienta la consultația oncologului mamolog.  |
| **B.3. Nivel de asistenţă medicală specializată de ambulatoriu** |
| **Descriere****(măsuri)** | **Motive****(repere)** | **Paşi****(modalităţi şi condiţii de realizare)** |
| **1. Profilaxia primară**  | Vezi descrierea B1 | Vezi descrierea B1 |
| **2. Profilaxia secundară** | Maladiile benigne și stări precanceroase ale GM **Riscul malignizării**Papilomul intraductal – 7-30%;Adenomul şi fibroadenomul – casuistic;Tumorul filoid – până la 1-3%;Forma difuză a MFC – 2,5%-5%;Forma nodoză a MFC – 5%-7%;Genicomastia forma localizată– 5%-7% Hamartomul – cazuistic; | **Recomandabil:*** Tratamentul chirurgical al maladiilor benigne și al stărilor precanceroase în volum de rezecție sectorală a GM, sub protecția anesteziei generale în cadrul instituțiilor specializate.
* Supravegherea pacientelor tratate anterior în legătură cu maladii benigne și stări precanceroase ale GM.
 |
| **3. Diagnosticul**  |
| **3.1.Diagnosticul clinic****3.2. Metode de concretizare a caracterului procesului în glanda mamară****3.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign.** **3.4 Metode de determinare a particularităţilor organismului** | Cancer al glandei mamare (se indică obligatirui stadiul procesului tumoral) | **Obligatoriu:*** Colectarea anamnezei*(caseta 5)*
* Investigaţii clinice *(caseta 6-7)*
* Mamografia (conform recomandărilor) - 2 proiecţii
* USG (conform recomandărilor)
* Citologia (2 puncții prin biopsie aspirativă cu ac fin, la necesitate ghidate: ecorafic sau mamografic)
* **Trepan- biopsia tumorii (**tumora mai mare de 1,0 cm) cu efectuarea analizei histopatologice si imunohistochimice a tumorilor la pacientele cu dagnosticul confirmat citologic sau stabilit clinic și paraclinic fără confirmare citologică. La necesitate (tumori mici, greu palpabile, adânc situate în țesutul glandular) trepan- biopsia se va efectua sub ghidaj ecografic sau mamografic.

 Stadiul maladiei se apreciază atât clinic, cât şi conform datelor USG şi mamografiei. **N. B. Pacientele însărcinate prezintă 2 particularități de diagnostic:** ***1. Nu se va efectua puncția aspirativă cu ac fin din considerente de rezultate citologice fals-pozitive (4-6 %).Se va efectua trepan-biopsia în condiții de stationar (pericol de iminență de avort);******2. Se va efectua USG glandelor mamare, ca metodă de diagnostic de bază (Mamografia este contraindicată).***Afectarea g/l axilari se confirmă clinic, cu ajutorul USG regiunii axilare, prin investigaţia citologică prin biopsie aspirativa cu ac fin.Afectarea g/l supraclaviculari şi axilari controlaterali se confirm prin investigaţia clinică, USG a acestora şi prin investigaţia citologică prin biopsie aspirativa cu ac fin.**Recomandabil - Tomografia computerizată (TC)** a glandei mamare - la necesitate- (formele oculte, formele local-avansate cu suspecție la concreșterea în țesuturile cutiei toracice).**Pentru determinarea răspândirii procesului:** **Obligator*** R-grafia cutiei toracice
* USG glandei tiroide, a organelor abdominale, retroperitoniale, a bazinului mic;
* Scintigrafia scheletului în regim „corp integru”
* TC la creier - cu contrast;

 **Recomandabil:*** **Tomosinteza organelor cutiei toracice**, **oaselor, ficatului -** în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în pulmoni, ficat, oase, etc.)
* **TC cu sau fără contrast** se va efectua în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în creier, pulmoni, ficat, oase, etc.).

**TC a ficatului** se va efectua în regim angio CT plus 3 faze (în cazul suspecției la proces secundar )*N.B. Cu scop diagnostic se recomandă TC cu contrast, iar pentru monitorizarea dinamicii procesului se va face fără contrast. TC a sistemul osos se va efectua fără contrast.* * **RMN organelor interne** - pentru evaluarea răspândirii procesului (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic)
* **Determinarea mutațiilor BRCA 1/ BRCA 2** pacientelor cu CGM cu anamneza eredo-colaterală agravată (2 și mai multe rude de gradul 1-2).
 |
| **4. Aprecierea tacticii de tratament**  | Pacientele cu CGM după efectuarea investigaţiilor complexe şi stabilirea răspândirii procesului se discută în cadrul comisiilor multidisciplinare, cu participarea specialiștilor oncologi mamologi, oncologi medicali, radioterapeuţi, reabilitologi, psihologi, ș.a.), care elaborează tactica de tratament (Grad de dovadă I) [8.10, 19]. | **Obligatoriu:**Conform deciziei consiliului multidisciplinar, pacientele sunt internate în secţiile specializate în tratamentul cancerului glandei mamare *(caseta 9,10).* |
| **5. Supravegherea**  | Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul tratamentului administrat în vederea corectării acestuia în caz de ineficacitate. | **Obligatoriu:**Eficacitatea tratamentului va fi confirmată prin metode clinice, USG, mamografie, Ro organelor cutei toracice, scintigrafia scheletului în regim „corp integru”, etc. In cazul lipsei eficacităţii tratamentului prescris, schimbarea tacticii de tratament se va efectua în cadrul comisiei multidisciplinare.  |
| **B.4. Nivel de asistenţă medicală spitalicească**  |
| **Descriere****(măsuri)** | **Motive****(repere)** | **Paşi****(modalităţi şi condiţii de realizare)** |
| **1. Spitalizarea** | Pacienta cu cancer operabil al glandei mamare.  | **Criterii de spitalizare:*** Suspecţie la CGM sau CGM confirmat citologic sau histologic.
* In cazul neconfirmarii diagnosticului se va efectua rezecţia sectorală cu investigaţie morfologică urgentă.
* În cazurile de CGM confirmat histologic pacienta va fi spitalizată în secţia de profil, conform deciziei comisiei multidisciplinare, care vor elabora tactica de tratament.
 |
| **2. Diagnosticul** |  |  |
| **2.1 Diagnosticul clinic****2.2 Metode de apreciere a caracterului procesului în glanda mamară****2.3 Metode pentru determinarea extinderii procesului malign al glandei mamare.****2.4 Metode de determinare a particularităţilor organismului.**  |  | **Obligatoriu:*** Colectarea anamnezei (caseta 5)
* Investigaţii clinice (caseta 6-7)
* Rezecţie sectorală a GM cu investigaţia morfologică urgentă a ţesutului tumoral (în caz de lipsa confirmării citologice)
* Investigaţia morfopatologică a piesei înlăturate la intervenţia chirurgicală.
* Se va determina forma morfopatologică a tumorii, tipul de creştere, indicele G, gradul de expresie al REs,RPg, HER2/neu, Ki-67), starea ţesutului adiacent, al gradului de patomorfoză, a g/l afectaţi de metastaze, inclusiv, numărul acestora.
* Analiza generală a sângelui\*
* Analiza generală a urinei\*
* Biochimia sângelui\*(proteina, albumina, ureia, creatinina, bilirubina totală, directă şi indirectă, ALT, AST, fosfataza alcalină, amilaza, K, Ca, Mg, indicii coagulogramei)
* ECG\*
* Ro pulmonară\*

\*se efectuează în cazul patologiei concomitente pentru monitorizarea compensării funcțiilor vitale a organismului. |
| **3. Tratamentul**  |
| **3.1. Tratamentul chirurgical**  |  | Obligatoriu:* Conduita preoperatorie *(caseta 12)*
* Intervenţia chirurgicală *(caseta 13, 14)*
* Conduita postoperatorie (*caseta 15)*
* Selectarea schemei de tratament în funcţie de stadiul maladiei, statusul somatic, REs, RPg, HER2/neu, Ki-67 *(caseta 11)*
* Conduita în cadrul tratamentului *(caseta 10)*
 |
| **4. Elaborarea recomandărilor pentru supravegherea pacientei la nivelul asistenţei medicale primare (după tratamentul administrat)** |  | Extrasul **obligatoriu** va conţine: * Diagnosticul definitiv desfăşurat cu indicarea stadiului maladiei, a numărului şi rezultatului investigaţiei histopatologice.
* Rezultatele celorlalte investigaţii efectuate în staționar.
* Tratamentul aplicat şi rezultatele acestuia.
* Recomandările explicite pentru pacientă.
* Planul detaliat al tratamentului ulterior şi termenii de monitorizare

*(caseta 23,27).* |
| **5.Reabilitarea**  |  | Măsurile de reabilitare *(caseta 26)* |
| **6.Supravegherea** |  | Individualizarea termenilor de supraveghere la diferite etape *(caseta 27)* |

**C. 1. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ŞI A PROCEDURILOR**

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 1.* Clasificarea cancerului glandei mamare**Clasificarea Internaţională TNM, ediţia VIII (revizuită în anul 2017 de către Centrul Internaţional Anticancer).**CLASIFICAŢIA CLINICĂ**Sistemul TNM reprezintă expresia extensiei anatomice a tumorii maligne a glandei mamare şi se bazează pe definirea a trei componente:T- tumora primară**Tx** - date insuficiente pentru aprecierea extinderii tumorii primare. **To** - tumoră nonpalpabilă în glanda mamară **Tis** - carcinom preinvaziv (carcinom „in situ")**Tis(DCIS)** carcinom „"in situ" ductal**Tis (Paget)** - maladia Paget a mamelonului fără tumoră în ţesutul glandular. Maladia Paget cu prezența tumorii în glanda mamară se clasifică în funcţie de mărimea tumorii. **T1**- tumoră de maxim 2cm.**T1mi**- tumora mai mica de 0,1cm**Tla**- tumoră de minim 0,1cm, dar nu mai mult de 0,5cm.**Tlb** - tumoră de minim 0,5cm, dar nu mai mare de 1cm. **T1c** - tumoră diametrul căreia nu depăşeşte 2cm. **T2** - tumoră cu diametrul mai mare de 2cm, dar care nu depăşeşte 5cm.**T3** - tumoră mai mare de 5cm.**T4** - tumoră de orice dimensiune cu afectare directă a peretelui toracic sau a pielii. Peretele toracic include coastele, muşchii intercostali, muşchiul dinţat anterior şi nu muşchiul pectoral.**T4a** - răspândire pe peretele toracic.**T4b** - edem (inclusiv simptomul ,,coajei de lămâie”), ulcerarea pielii şi prezenţa metastazelor intracutane în pielea glandei mamare.**T4c** - semnele descrise la T4a şi T4b. T4d - forma edemo-infiltrativă a cancerului glandei mamare. N.B. Forma edemo-infiltrativă a cancerului glandei mamare se caracterizează prin mărirea în volum a glandei mamare, ţesutul glandular este indurat difuz, mamelonului poate fi retras şi deviat, iar areola - edemaţiată. În tesutul glandular nu se palpează formaţiuni tumorale. Pielea - cu sectoarele proeminente sau umbilicate, retracţia mamelonară sau alte modificări cutanate (cu excepţia T4b şi T4d) vor fi evaluate în funcţie de diametrul tumorii, neinfluienţând clasificarea.cN - ganglionii limfatici regionali(clinic)**cNx** - date insuficiente pentru aprecierea g/l regionali.**cN0** - nu sunt metastaze regionale.**cN1** - metastaze în g/l axilari homolaterali.**cN1mi**- micrometastaze de la 0,2 până la 2,0mm**cN2** - metastaze în g/l axilari ipsilaterali fixaţi între ei.**cN2a** - metastaze axilare cu g/l aderenţi între ei sau la alte structuri tisulare adiacente.**cN2b** - metastaze în g/l intramamari cu lipsa manifestării clinice a metastazelor axilare.**cN3** - metastaze în g/l subclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea g/l axilari, sau a celor intramamari, axilari ipsilaterali, sau metastazeîn g/lsupraclaviculari şi axilari cu sau fără afectarea metastatică a celor ipsilaterali.**cN3a** - metastaze în g/l subclaviculari (poate fi afectat un ganglion sau un grup).**cN3b** - afectarea metastatică a g/l intramamari şi axilari.**cN3c** - metastaze în g/l supraclaviculari.Notă: Expresia „clinic stabilite" se aplică pentru cazurile de prezenţă a simptomelor clinice de afectare metastatică a g/l sau de vizualizarea acestora prin alte metode (cu excepţia limfoscintigrafiei).M - metastaze la distanţă**Mx** - date insuficiente pentru aprecierea prezenţei metastazelor la distanţă. M0 - semne de metastaze la distanţă nu-s.**M1** - există metastaze la distanţă. În cazul M1 şi pM1 se precizează localizarea afectării:PUL - afectare pulmonară MAR - măduva osoasă OSS - oase ADR - suprarenalePER – peritoneu SKI - pieleHEP – ficat BRA - creerOTN - altele PLE - pleuraLUM-ganglioni limf. neregionali **CLASIFICAREA MORFOPATOLOGIA – pTNM**pT - tumora primarăClasificarea morfopatologică necesită examinarea carcinomului primar, pe marginele rezecţiei macroscopic nu trebuie să fie prezent ţesutul tumoral. Se clasifică ca pT cazul în care tumora e solitară sau asociată cu tumori microscopice şi atunci clasificarea pT corespunde clasificării categoriei T. In clasificarea pT mărimea tumorii corespunde componentului invaziv. Dacă există o tumoră de o extindere mare (de exemplu 4 cm) cu un component invaziv mic (</=0, 5 cm) tumora va fi clasificată ca pT1a.pN - metastaze în ganglioni limfatici regionali**pNx**- g/l nu pot fi apreciați**pN0** – fără metastaze în g/l**pN1** - micrometastaze sau metastaze în 1-3 g/l ipsilaterali sau intramamari, inclusiv în g/l santinelă nedetectabil clinic.**pN1 mi** - micrometastază mai mică sau egală cu 0,2 mm sau mai mare de 200 celule maligne, insă nu mai mare de 0,2 mm.**pN1a** - metastaze în 1-3 g/l axilari, din care unul va fi de maxim 2 mm.**pN1b** - metastaze microscopice în g/l axilari mai mari de 2 mm.**pN1c** - micrometastaze în 1-3 g/l şi intramamari.**pN2** - metastaze în 4-9 g/l ipsilaterali sau manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari ipsilaterali făra afecterea celor axilari.***Menţiune:***„fără manifestări clinice" semnifică nedepistarea lor la examenul clinic obiectiv sau alte metode de vizualizare (excepţie limfoscintigrafia); ,,cu manifestări clinice" semnifică depistarea g/l la examenul clinic obiectiv sau prin alte metode de vizualizare (excepţie limfoscintigrafia).**pN2a** - metastaze în 4-9 g/l axilari, printre care, minimum unul atinge dimensiuni de 2mm;**pN2b** - metastaze clinic manifeste în g/l intramamari fără afecterea celor axilari; **pN3** - metastaze în 10 şi mai mulţi g/l axilari ipsilaterali; sau în cei subclaviculari ipsilaterali; sau manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari cu afectarea cel puţin şi a unui g/l axilar; sau afectare a mai mult de 3 g/l axilari fără manifestări clinice şi micrometastaze în g/l intramamari; sau metastaze în g/l supraclaviculari ipsilaterali;**pN3a** - metastaze în 10 şi mai mulţi g/l axilari (minimum unul atingând dimensiuni de mai mult de 2 mm) sau metastaze în g/l subclaviculari;**pN3b** - manifestări clinice de metastaze în g/l intramamari cu afectarea cel puţin şi a unui g/l axilar; sau metastaze în mai mult de 3 g/l axilari şi micrometastaze în g/l intramamar santinelă stabilite la investigaţia histologică, fără manifestări clinice;**pN3c** - metastaze în g/l supraclaviculari;**pM** - metastaze la distanţă. Categoria pM corespunde categoriei M. |

**STADIALIZAREA ANATOMICA A CANCERULUI GLANDEI MAMARE:**

|  |  |
| --- | --- |
| St. 0 Tis No MoSt. IA T1No MoSt. IB To, T1 N1mi. MoSt. IIA To N1 Mo;T1N1 MoSt. IIB T2No Mo; T2N1Mo |  St. IIIA T3 NoMo; To N2 Mo; T1N2M; T2N2 Mo; T3N1, N2 MoSt. IIIB orice T N2Mo; T4 No-2 Mo;St. IIIC orice T orice N3 MoSt. IV orice T orice N M1 |

**STADIALIZAREA CANCERULUI MAMAR DUPĂ GRUPURILE DE PROGNOSTIC**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| T | N | M | G | HER2 | ER | PR | stadiu |
| Tis | N0 | M0 | 1-3 | Orice | Orice | Orice | 0 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T1 | N0 | M0 | 1 | Poz | Orice | Orice | IA |
| T1 | N0 | M0 | 1-2 | Neg | Poz | Poz | IA |
| T1 | N0 | M0 | 2 | Poz | Poz | Poz | IA |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Poz | Poz | Orice | IA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | Nmi | M0 | 1 | Poz | Orice | Orice | IA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 1-2 | Neg | Poz | Poz | IA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 2 | Poz | Poz | Poz | IA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Poz | Poz | Orice | IA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T1-2 | N0 | M0 | 1-3 | Neg | Poz | Orice | IA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T1 | N0 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IB |
| T1 | N0 | M0 | 1 | Neg | Neg | Poz | IB |
| T1 | N0 | M0 | 2 | Poz | Poz | Neg | IB |
| T1 | N0 | M0 | 2 | Poz | Neg | Orice | IB |
| T1 | N0 | M0 | 2 | Neg | Neg | Poz | IB |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Poz | Neg | Orice | IB |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Neg | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | Nmi | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 1 | Neg | Neg | Neg | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 2 | Poz | Neg | Neg | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 2 | Poz | Poz | Orice | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 2 | Neg | Neg | Poz | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Poz | Neg | Orice | IB |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Neg | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N0 | M0 | 1-3 | Poz | Poz | Poz | IB |
| T2 | N0 | M0 | 1,2 | Neg | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T1 | N1 | M0 | 1-3 | Poz | Poz | Poz | IB |
| T1 | N1 | M0 | 1,2 | Neg | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N1 | M0 | 1 | Neg | Poz | Poz | IB |
| T2 | N1 | M0 | 2 | Poz | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-2 | N2 | M0 | 1-2 | Poz | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T3 | N1-2 | M0 | 1 | Poz | Poz | Poz | IB |
| T3 | N1-2 | M0 | 2 | Poz | Poz | Poz | IB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T1 | N0 | M0 | 1 | Neg | Neg | Neg | IIA |
| T1 | N0 | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIA |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIA |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Neg | Neg | Poz | IIA |
| T1 | N0 | M0 | 3 | Neg | Neg | Neg | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | Nmi | M0 | 1 | Neg | Neg | Neg | IIA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Neg | Neg | Poz | IIA |
| T0-1 | Nmi | M0 | 3 | Neg | Neg | Neg | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | N1 | M0 | 1 | Poz | Poz | Neg | IIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 1-2 | Poz | Neg | Orice | IIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 1 | Neg | Neg | Poz | IIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 1 | Neg | Poz | Poz | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N0 | M0 | 1 | Poz | Poz | Neg | IIA |
| T2 | N0 | M0 | 1-2 | Poz | Neg | Orice | Iia |
| T2 | N0 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IIA |
| T2 | N0 | M0 | 1 | Neg | Neg | Poz | IIA |
| T2 | N0 | M0 | 1 | Neg | Poz | Poz | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-2 | N2 | M0 | 1 | Neg | Poz | Poz | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T3 | N1-2 | M0 | 1 | Neg | Poz | Poz | IIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | N1 | M0 | 1 | Neg | Neg | Neg | IIB |
| T0-1 | N1 | M0 | 2 | Poz | Poz | Neg | IIB |
| T0-1 | N1 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | IIB |
| T0-1 | N1 | M0 | 2 | Neg | Neg | Poz | IIB |
| T0-1 | N1 | M0 | 3 | Poz | Poz | Neg | IIB |
| T0-1 | N1 | M0 | 3 | Poz | Neg | Orice | IIB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N0 | M0 | 1 | Neg | Neg | Neg | IIB |
| T2 | N0 | M0 | 2 | Poz | Neg | Neg | IIB |
| T2 | N0 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | IIB |
| T2 | N0 | M0 | 2 | Neg | Neg | Poz | IIB |
| T2 | N0 | M0 | 3 | Poz | Poz | Neg | IIB |
| T2 | N0 | M0 | 3 | Poz | Neg | Orice | IIB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N1 | M0 | 1 | Poz | Orice | Orice | IIB |
| T2 | N1 | M0 | 1 | Neg | Neg | Poz | IIB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T3 | N1-2 | M0 | 2 | Neg | Poz | Poz | IIB |
| T3 | N1-2 | M0 | 3 | Poz | Poz | Poz | IIB |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-1 | N1 | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T0-1 | N1 | M0 | 3 | Neg | Neg | Orice | IIIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N0 | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIIA |
| T2 | N0 | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T2 | N0 | M0 | 3 | Neg | Neg | Orice | IIIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N1 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T2 | N1 | M0 | 2 | Poz | Neg | Neg | IIIA |
| T2 | N1 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T2 | N1 | M0 | 3 | Poz | Poz | Neg | IIIA |
| T2 | N1 | M0 | 3 | Poz | Neg | Neg | IIIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T3 | N0 | Mo | 1 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T3 | N0 | M0 | 2 | Poz | Neg | Neg | IIIA |
| T3 | N0 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | IIIA |
| T3 | N0 | M0 | 3 | Poz | Poz | Neg | IIIA |
| T3 | N0 | M0 | 3 | Poz | Neg | Neg | IIIA |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T2 | N1 | M0 | 3 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
| T3 | N0 | M0 | 3 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T0-2 | N2 | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIIC |
| T0-2 | N2 | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIIC |
| T0-2 | N2 | M0 | 3 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T3 | N1-2 | M0 | 2 | Neg | Neg | Neg | IIIC |
| T3 | N1-2 | M0 | 3 | Neg | Poz | Neg | IIIC |
| T3 | N1-2 | M0 | 3 | Neg | Neg | Oice | IIIC |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| T4 | N0-2 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 1 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 2 | Poz | Poz | Neg | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 2 | Poz | Neg | Orice | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 2 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 3 | Poz | Poz | Neg | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 3 | Poz | Neg | Orice | IIIC |
| T4 | N0-2 | M0 | 3 | Neg | Orice | Orice | IIIC |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| oriceT | N3 | M0 | 1 | Neg | Poz | Neg | IIIC |
| oriceT | N3 | M0 | 1 | Neg | Neg | Orice | IIIC |
| oriceT | N3 | M0 | 2 | Poz | Poz | Neg | IIIC |
| oriceT | N3 | M0 | 2 | Poz | Neg | Orice | IIIC |
| oriceT | N3 | M0 | 2 | Neg | Poz | Neg | 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 |

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

**CLASIFICAREA INTERNAŢIONALĂ HISTOPATOLOGICĂ A CGM**

(World Health Organization Classification of Toumors of the Breast Lyon: IARC 2012);

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

|  |  |
| --- | --- |
| **GRADUL MORFOPATOLOGIC DE DIFERENŢIERE AL CGM****GX -** grad de diferenţiere imposibil de stabilit**G1 -** grad inalt de diferenţiere**G2 -** grad mediu de diferenţiere**G3 -** diferenţiere joasă**G4** - tumoră nediferenţiată /neu - sau EGFR+ | **CLASIFICAŢIA MOLECULARĂ A CGM (St Gallen, 2015)****Cancer luminal A**ReEs+ RePg+ HER2/ neu- **Cancer luminal B**ReEs +RePg+ HER2/ neu+ HER2/ neu+++ **Cancer HER 2neu/pozitiv** ReEs- RePg- HER2 /neu+++**Cancer bazocelular**ReEs- RePg- HER2 |

**C.2.2. FACTORII DE RISC**

|  |
| --- |
| ***Caseta 2.***I**. Factorii exogeni sunt reprezentaţi de:**1.Agenţi fizici (radiaţiile ionizante, ultraviolete, traumatismele (acute sau cronice) ale GM.2. Agenţi chimici ( fumatul , alcoolul , poluarea aerului, apei, solului, alimentaţia)3.Agenţi biologici (virușii și retrovirușii )**Administrarea preparatelor hormonale timp îndelungat fără prescripția medicului.** Înainte de începerea administrarii e necasar de efectuat un control medical general, inclusiv cu consultația mamologului, pentru a determina patologiile care prezinta risc pentru administrarea acestor preparate (procesele hiperplastice ale GM);**II. Factorii endogeni sunt reprezentaţi de:** 1. Factorul genetic2. Factorii funcţiiei reproductive 3. Factorii endocrino-metabolici definiţi de patologiile concomitente ale organismului**.**1. **Factorul genetic**

 Este cointeresat în 8-10% cazuri. În genele supresoare **BRCA1- (cromosomul 17 q) şi BRCA2 - (cromosomul 13 q)** apar mutaţii pe parcursul vieţii. Este caracteristic:* afectarea femeilor tinere - până la 40 de ani;
* asocierea CM cu cel ovarian, endometrial, de colon, etc.
* frecvent localizare bilaterală;
* măreşte riscul pentru rude de 5 ori, iar depistat în premenopauză – de 9 ori.

 **Factorii funcţiei reproductive*** 1. Funcţia menstruală:
* menarhă precoce (mai devreme de 12 ani );
* menopauză tardivă (mai târziu de 55 de ani);
* ciclul menstrual neregulat

 **Funcţia de reproducere*** Nuliparitatea
* Vârsta la care femeia naşte primul copil;

 **Funcţia de lactaţie**CGM mai frecvent la femeile care nu alăptează copiii sau îi alăptează puţin. Se dereglează nivelul prolactinei, progesteronului, estrogenilor, glucocorticoizilor şi a hormonului de creştere, care acţionează benefic asupra ţesutului glandular.  **Funcţia genitală*** Avorturile -dereglări hormonale ireversibile, ce influenţează asupra GM, ovare, glanda tiroidă, endometriu, etc,

**Patologiile organelor sistemului genital*** Miomul uterin, endometrioza, polichistoza ovariană, procesele inflamatorii ale ovarelor - cărora le este caracteristică dereglarea statusului hormonal al organismului.
 |

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 3.* DEPISTAREA PRECOCE ȘI SCREENUNG-UL CGM****Scopul** principal al depistării precoce constă în depistarea în stadii incipiente a cancerului mamar, formarea grupelor de risc, formarea cadastrului pacientelor din familiile cu predispoziţie ereditară.**Obiectivele specifice ale programelor de depistare precoce și screening al cancerului mamar*** + - * Invitarea femeilor la controalele profilactice;
* Oferirea informației complete despre programul de depistare precoce al cancerului mamar;
	+ Asigurarea accesului liber şi echitabil la toate serviciile acestui program;
	+ Examinarea clinică a GM la femeile asimptomatice din toate grupurile de vârstă;
	+ Identificarea timpurie atât a cancerului glandei mamare, cât și a stărilor precanceroase și a tumorilor benigne;
	+ Definitivarea diagnosticului patologiilor depistate;
	+ Oferirea accesului liber și echitabil la tratament în cazul tuturor patologiilor identificate;

**PROCEDEE PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A CGM*** Autocontrolul GM - se efectuiază lunar la orice vârstă; ( Anexa 3 )
* Examenul clinic al GM- se efectuiază obligator 1 dată pe an de către medicul de familie, începând cu vârsta de18 ani;
* Examenul ecografic al GM- obligator 1 dată pe an, începând cu vârsta de 18 ani;
* Examenul mamografic- după 35 ani, în cazul depistării clinice sau ecografice a formațiunii localizate în GM (Grad de dovadă I).

**N.B. Conform recomandărilor Asociației Americane și a Institutului Național al Cancerului, investigația mamografică se efectuiază începând cu vârsta de 35-40 ani. Ținând cont de faptul, că în Republica Moldova rata femeilor depistare cu cancer mamar până la vârsta de 40 de ani este destul de mare - 21, 4 % (datele Cancer Registrului pe anul 2018), se recomandă de a efectua mamografia ca metodă de diagnostic al cancerului începând cu vârsta de 35 de ani.** **SCREENING-UL CANCERULUI GLANDEI MAMARE** La moment, cea mai eficace metodă de depistare atât a cancerului mamar în stadiile incipiente, cât și a stărilor precanceroase rămâne a fi **regimul de screening**, care și-a dovedit eficacitatea prin multiple studii randomizate în multe țări ale lumii, unde a și fost aplicată, micșorând mortalitatea cu până la 30%.**PROCEDEILE ACTUALE ÎN CADRUL SCREENING-ULUI CGM:*** Autoexaminarea glandelor mamare – o data pe lună, la orice vârstă;
* Examinarea clinică a GM de către personalul medical- o data pe an, de la vârsta de 18 ani.
* Ultrasonografia glandelor mamare- o dată pe an, de la vârsta de 18 ani.
* **Mamografia în 2 proiecții** – **la femeile cu vârsta de 50-70 de ani, se face o dată la 2 ani.**

**Recomandăm efectuarea screening-ului mamografic de la 45 de ani în următoarele cazuri:*** cu mutaţii la nivelul genelor BRCA 1 sau/ și BRCA 2;
* purtătoare a unei mutaţii a genei TP 53 sau PTEN cu rude de gradul I bolnave de cancer mamar, care impun un risc mai mare cu 20-25% de a dezvolta un astfel de cancer;
* care au administrat radioterapie în zona toracelui între vârstele de 10-30 ani, cum ar fi boala Hodgkin, care trebuie investigate mai frecvent și mai munuțios decât semenii lor.

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

**Etapizarea procedeelor de depistare precoce a cancerului glandei mamare**

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

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

1. Examinarea clinică a glandelor mamare – procedură obligatorie începând cu vârsta de 18 ani;

2. Efectuarea ultrasonografiei glandelor mamare – la depistarea patologiei localizate;

3. Efectuarea mamografiei digitale - după vârsta de 35 de ani, la depistarea patologiei localizate (după posibilitate);

4. Efectuarea investigaţiilor de laborator necesare, conform actelor normative în vigoare;

5. Îndreptarea pacientei cu biletului de trimitere (formular 027/e) la consultaţia medicului oncolog mamolog- la depistarea patologiei localizate în GM.

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

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

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

**Etapa II. Centrele Consultative Specializate**

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

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

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

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

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 4******Obiectivele procedurilor de diagnostic în CGM*** * Prezenţa tumorii maligne
* Determinarea localizării procesului
* Stabilirea răspândirii procesului
* Estimarea factorilor de risc pentru evoluţia nefavorabilă a procesului
* Aprecierea tacticii de tratament
* Aprecierea prognosticului maladiei

 ***Procedurile de diagnostic în CGM*** * Anamnestic
* Examenul fizic
* USG glandelor mamare ( la orice vârstă)
* Mamografia în două proiecții ( după 35 de ani)
* Investigaţii paraclinice și de laborator.
 |

**C.2.4.1 ANAMNEZA**

|  |
| --- |
| ***Caseta 5. Recomandări pentru culegerea anamnesticului.**** Debutul maladiei
* Simptome clinice (tumoră dură, imobilă, indoloră, cu contur neregulat, fixarea pielii, simptome cutanate: simptomul terenului, umbilicaţiei, a „coajii de lămâie”, simptomul Krauze, eliminări din mamelon, retracția mamelonului, g/lregionali măriți, etc.
* Evidenţierea factorilor de risc (fumatul, expuneri profesionale şi de mediu, etc.)
* Evidenţierea factorului ereditar
* Tratamentul administrat anterior.
 |

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 6.******Regulile examenului clinic în CGM*** * Examinarea clinică a glandelor mamare (inspecția și palpația în poziție verticală și orizontală)
* Examinarea g/l regionali (bilateral:axilari, subclaviculari, supraclaviculari, cervicali )
* Examinarea mamelonului
* Evidențierea secrețiilor mamelonare

**Examenul fizic al glandelor mamare** cuprinde autoexaminarea și examinarea clinică, efectuată de către un specialit cu experiență (medicul de familie, mamolog, ginecolog, etc.)**Autoexaminarea –**include inspecţia şi palparea sânilor.***Inspectia*** - se examinează sânii în vederea posibilelor modificari ale pielii (ingroșarea, hiperemia, unbilicarea, etc.,) și a mameloanelor (retracţia, edemul, eroziuni, eliminări, etc.).***Palparea*** - în pozitia verticală şi orizontală, în direcția „acelor de ceasornic”, inclusiv și zonele axilare. Autoexaminarea sânilor se face lunar, a 5-7 zi dupa menstruaţie, cand sânii nu mai sunt durerosi si tumefiaţi, asfel încât sa nu creieze disconfort. Atunci când femeia nu mai are menstruaţie (în menopauză), este preferabil de ales o zi din lună (ex: ziua de naştere), care sa fie usor de ţinut minte. Modalitatea de efectuare a autoexaminarii este bine sa fie demonstrată si explicată de medicul de familie sau de un medic ginecolog cu ocazia primului consult. Mai multe studii sugerează că femeile care îşi autoexaminează atent și regulat sânii pot depista tumori de dimensiuni chiar până la 1 cm. Problema majoră este, că autoexaminarea este practicată corect foarte rar, numai 2-3% din femei practică o examinare ideală după un instructaj corect. Se vor identifica reperele anatomice (marginile coastelor, aria glandulară, plica submamară şi vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii corecte şi a timpului suficient alocat. **Examinarea clinică a glandelor mamare** (de către personalul medical) are un rol esenţial în depistarea precoce a cancerul mamar, datorită eficacităţii şi simplităţii sale. Examinarea clinică a sânilor se va practica după studierea detaliată a anamnezeişi va consta din inspecţia și palparea sânilor şi a regiunilor ganglionare regionale. Examinarea clinică poate depista între 20 – 30% din cancerele mamare. Datele actuale pledează pentru faptul, că o examinare corectă și la timp a sânilor determină un impact pozitiv asupra diminuării mortalităţii prin cancer mamar. Se recomandă începerea examinării clinice a glandelor mamare la persoanele de sex feminin de la vârsta de 18 ani. Dacă medicul de familie, ginecologul sau alt specialist identifică o modificare mamară se va recomanda USG sau/și mamografia, conform vârstei pacientei.  |
|  |

**C. 2.4.3. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE CGM**

|  |
| --- |
| ***Caseta 7. Manifestările clinice ale CGM*** În funcţie de manifestările clinice cancerul mamar se împarte în următoarele forme: ***Forma nodulară (nodoză) se întîlneşte în 90 - 95%,*** are 2 etape de dezvoltare:**1. Etapa preclinică** - tumori nonpalpabile, care se depistează ocazional la USG şi la mamografie.**II. Etapa clinică**- prezenţa unei tumori dure, imobile, indolore, cu un contur neregulat, deseori fixează pielea, formând simptome cutanate: simptomul terenului, umbilicaţiei și a „coajii de lămâie”, simptomul Krauze - induraţia mamelonul şi a areolei. ***Formele difuze*** - 3- 5%. Se manifestă prin absenţa tumorii în GM şi mărirea în volum a acesteia. Prezența simptomului „coajii de lămâie”, a edemului, hiperemiei, ulcerației pielii. Mamelonul poate fi plat, retractat sau deplasat. **Forma difuză uneşte 3 feluri de cancere**:* + - 1. **Cancerul edemo-inflamator sau mastitofor –** GM e mărită în volum, edemațiată şi infiltrată. Pielea poate fi hiperemiată, cu hipertermie locală, simptomul „cojii de lămâie” poate fi pozitiv, mamelonul poate fi plat, edemaţiat. Deseori această formă a cancerului este confundată cu mastita acută.
			2. **Forma de erizipel -** se caracterizează prin hiperemia pielii fără hotare clare, sub formă de limbi de foc, care uneori trec pe cutia toracică.
			3. **Forma de cuirasă** - micşorarea GM în volum, formarea cutelor, retracţia mamelonului. GM reprezintă un infiltrat tumoral de consistenţă dură, care capătă aspectul unui plast în formă de cuirace, care este fixat de cutia toracică, muşchii pectoral şi intercostali.
		1. ***Forma intrachistică*** - 0,5%, apare pe peretele unui chist. Prezenţa unei formaţiuni elastice, moi. La puncţia chistului putem căpăta un conţinut sangvinolent. USG, mamografia şi investigaţia citologică a conţinutului acestui chist pot confirma diagnosticul.

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

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 8.*****Teste de imagistică: ultrasonografia glandelor mamare și mamografia****Ultrasonogra glandelor mamare se poate efectua la orice vârstă, inclusiv și femeilor însărcinate. Se efectuază la depistarea oricărei patologii localizate în glandele mamare sau o data în an cu scop profilactic.** Se examineaza toata suprafața mamară, inclusiv regiunile ganglionare regionale. Are o serie de avantaje incontestabile comparativ cu mamografia, şi este utilă indiferent de vârsta pacientei. Rezultatul ecografiei nu este influenţat de structura sânilor, nu posedă radiaţii ionizante, nu este dureroasă şi poate fi repetată de câte ori este necesar. **Examenul mamografic se efectuiază strict după vârsta de 35 de ani, se indică de medicul de familie/ oncolog la depistarea patologiei localizate în glandele mamare.** Prezintă o sensibilitate de 85%-90%, depistând patologia mamară cu circa 2 ani înaintea percepţiei oricărui semn clinic. Se utilizează diferite tehnici de mamografie, incluzând metoda clasică și cea digitală, utilizată cel mai frecvent. **Mamografia digitală** este o metodă ce devine tot mai importantă și indispensabilă în imagistica sânului. Diferența față de mamografia clasică este aceea, că imaginea este obținută în mediul digital de un detector (Grad de dovadă II), [3, 10]. |

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Denumirea patologiei*** | ***Dureri*** | ***SIMPTOMELE CLINICE*** |
| ***Eliminări din mamelon*** | ***Prezenţa formaţiunii*** | ***Caracteristica formaţiunii*** |
| ***Consistenţa*** | ***Hotarele*** | ***Suprafaţa*** | ***Mobilitatea*** | ***G/l axilari*** |
| **Cancerul mamar** | În stadiile avansate | Pot fi | Da | Dură | Neclare | Zâmţată | imobilă | Măriţi |
| **Papilomul intraductal** | Pot fi | Sunt totdeauna (străvezii, sanguine, cafenii) | În 50% | Elastică | Certe | Netedă | Împreună cu ţesutul adiacent | Nu-s măriţi |
| **Cistadenopapilom** | Pot fi | Pot fi | + | Elastică | Certe | Netedă | Împreună cu ţesutul adiacent | Nu-s măriţi |
| **Fibroadenomul** | Nu sunt | Nu sunt | + | Dură-elastică | Certe | Macronodoză sau netedă | În limitele ţesutului glandular | Nu-s măriţi |
| **Tumor filoid** | Pot fi | Nu sunt | + | Dură-elastică | Certe | Macronodoză sau netedă | În limitele ţesutului glandular | Nu-s măriţi |
| **Maladia fibrochistică:** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| * **Forma difuză**
 | Pot fi | Pot fi (verzui, tulburi) |  | Elastică | - | - | - | Nu-s măriţi |
| * **Forma nodoză**
 | Pot fi | Pot fi (verzui, tulburi) | + | Dură-elastică | Certe | Netedă | În limitele ţesutului glandular | Nu-s măriţi |

**C.2.4.6. CRITERII DE SPITALIZARE**

|  |
| --- |
| **Caseta 9. *Criteriile de spitalizare a pacientelor cu CGM*** * Pacientele cu diagnosticul de suspecție de cancer sau cancer stabilit clinic, paraclinic, verificat citologic sau morfologic în stadii operabile;
* Pacientele cu CGM cu orice stadiu al maladiei, care prezintă urgenţe medico-chirurgicale (tumoră cu descompunere și hemoragie activă);
* Efectuarea trepan-biopsiei grupelor speciale de paciente (sarcină, patologie concomitentă subcompensată/decompensată);
* Dificultăţi în stabilirea diagnosticului.
 |

**C.2.4.7. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT**

|  |
| --- |
| ***Caseta 10.* Principiile generale de tratament.**Conform recomandărilor internaționale, tratamentul cancerului mamar trebuie efectuat în unităţi specializate, definite ca instituţii care oferă asistenţă unui volum mare de paciente cu cancer mamar prin intermediul unor echipe multidisciplinare, care vor include cel puţin un oncolog mamolog, radioterapeut, oncolog medical şi un anatomopatolog - specialişti în domeniul cancerului mamar.Strategia terapeutică este influenţată de: vârstă, statusul menstrual al pacientei, stadiul procesului tumoral, gradul de expresie al receptorilor de estrogeni şi progesteron, hiperexpresia HER2/neu, ki - 67, gradul de diferenţiere al tumorii, patologiile concomitente (a sistemului cardiovascular, hepatic, renal, pulmonar, diabet zaharat, etc.), a criteriilor stabilite în vederea riscului de progresare al procesului tumoral. ***Repere pentru elaborarea tacticii de tratament*** Aprecierea tacticii de tratament depinde de localizarea şi răspândirea procesului, starea generală a pacientei şi acordul acesteia la metoda propusă. Tratamentul CGM la etapa contemporană e combinat sau complex în funcţie de extinderea procesului tumoral, a riscului de progresare a maladiei (gradul de diferenţiere, invazia tumorală a vaselor, gradul de expresie al marcherilor tumorali (ReEs, RePg, HER2/neu, ki- 67), numărul g/l regionali afectaţi de metastaze) și în funcție de patologiile concomitente. În baza indicilor sus-numiți a fost stabilit riscul de progresare a maladiei. În cadrul aceluiași stadiu al maladiei pacientele pot avea risc de progresare minimal, intermediar şi maximal (tabelul 2), (Grad de dovadă III), [12, 13,14 ]. |

*Tabelul 2.* **Categoriile riscului de progresare a formelor operabile ale CGM**

**(Criteriile San-Gallen, 2015)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Categoriile de risc** | **Factorii ce determină riscul** |  |
| Risc minimal | * Vârsta > 35 ani.
* Lipsa Mt în g/l (pN0);
* Tumora d< 2 cm;
* Grad de malignizare G1,
 | * Lipsa invaziei tumorale a vaselor;
* Expresia Her 2 / neu negativă;
* Ki 67 <15%

Expresia ReEs şi RePg pozitivă |
| Risc intermediar | * Vârsta <35 ani.
* Lipsa Mt în g/l (pN0);
* Tumoră pT>2 cm;
* Prezenţa Mt separate (1-3) în g/l regionali externi;
* Grad de malignizare G2-3
 | Concordanţa cu 1 din factorii:* ReEs +, RePg +; Her 2/neu-negativ;
* Ki 67 < 15- 30%
* ReEs - şi RePg –negativi;
* Invazia peritumorală a vaselor;
 |
| Risc maximal | * Prezenţa Mt separate în g/l regionali (1-3 ș. m.m.);
* Grad de malignizare G3,
 | Concordanţa cu unii din factorii:* ReEs - şi RePg negativi;
* Her2/neu – pozitiv;
* Ki 67 > 30%.
 |

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Stadiul procesului*** | ***I etapă*** | ***II etapă*** | ***Volumul tratamentului chirurgical*** | ***Tratament adjuvant*** |
| ***RT*** | ***PCT*** | ***HT*** |
| **Stadiul 0** (TisN0M0) | Chirurgical |  | Operaţie organomenajantă | + | - | - |
| **Unicentric** | Mastectomie radicală | + | - | - |
| **Multicentric** | Chirurgical |  | Mastectomie radical | + | - | - |
| **Maladia Paget** | Chirurgical |  | Mastectomie radical | + | - | - |
| **Stadiul I** *Risc minim, intermediar* | Chirurgical |  | Operaţie organomenajantă | + | - | - |
| Mastectomie radicală | + | - | - |
| *Risc Maxim* | PCT | Chirurgical | Operaţie organomenajantă | + | + | + |
| Mastectomie radicală | + | + | + |
| **Stadiul IIA***Risc minim, intermediar* |  | Chirurgical | Operaţie organomenajantă | + | - | - |
| Mastectomie radicală | - | - | - |
| *Risc Maxim* | PCT | Chirurgical | Operaţie organomenajantă | + | + | + |
|  |  | Mastectomie radicală | + | + | + |
| **Stadiul IIB***Risc minim, intermediar* | Chirurgical |  | Operaţie organomenajantă | + | + | + |
| Mastectomie radicală | + | + | + |
| *Risc Maxim* | PCT | Chirurgical | Operaţie organomenajantă | + | + | + |
| Mastectomie radicală | + | + | + |
| **Stadiul IIIA***Risc minim, intermediar* | PCT | Chirurgical | Mastectomie radicală | + | + | + |
| *Risc Maxim* | PCT | Chirurgical | Mastectomie radicală | + | + | + |
| **Stadiul IIIB, IIIC***Risc minim, intermediar* | PCT | Chirurgical | Mastectomie radicală | + | + | + |
| *Risc Maxim* | PCT | Chirurgical | Mastectomie radical | + | + | + |

**C.2.4.8. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN FUNCŢIE DE STADIUL MALADIEI ÎN CGM**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 11.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Stadiul 0 - (TisNOMO):**Carcinomul ductal „in situ" (CDIS)Cancerul Paget **Forma unicentrică** •Tratament chirurgical ( operație organomenajantă, mastectomie )•Radioterapie**Forma multicentrică** •Tratament chirurgical ( mastectomie )•Radioterapie | **Stadiul I****Risc minim, intermediar** * Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)
* Radioterapie

 **Risc maxim**• Polichimioterapie neadjuvantă• Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)• Radioterapie• Hormonoterapie |
| **Stadiul IIA** **Risc minim, intermediar**•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)•Radioterapie după operațiile organomenajante**Risc maxim**•Polichimioterapie neadjuvantă•Tratament chirurgical (recomandabil mastectomie, în caz de refuz- operație organomenejantă)•Radioterapie •Hormonoterapie | **Stadiul II B****Risc minim, intermediar**•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)•Radioterapie•Hormonoterapie **Risc maxim** •Polichimioterapie neadjuvantă•Tratament chirurgical (operație organomenajantă, mastectomie)•Radioterapie•Hormonoterapie |
|  **Stadiul III A****Risc minim, intermediar*** Polichimioterapie neadjuvantă
* Tratament chirurgical (mastectomie)
* Radioterapie
* Hormonoterapie

 **Risc maxim*** Polichimioterapie neadjuvantă
* Tratament chirurgical (mastectomie)
* Radioterapie
* Hormonoterapie
 |  **Stadiul III B, III C** * **Risc minim, intermediar**
* Polichimioterapie neadjuvantă
* Tratament chirurgical (mastectomie)
* Radioterapie
* Hormonoterapie

**Risc maxim** * Polichimioterapie neadjuvantă
* Tratament chirurgical ( mastectomie)
* Radioterapie
* Hormonoterapie
 |

 |

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 12. Pregătirea preoperatorie a pacientelor cu CGM***Pregatirea preoperatorie pentru tratamentul chirurgical presupune efectuarea unei serii de teste uzuale, de evaluare a functiei hepatice (transaminaze, bilirubina, coagulograma), renale (ureia, creatinina), si bineînțeles hemograma, electrocardiograma si radiografia pulmonara. Scopul acestor investigatii este de a evalua statusul general al pacientei și de a depista, eventual, alte afecțiuni infraclinice a diferitor organe. Obligatorie este evaluarea imagistică pentru a depista eventuale diseminari ale neoplasmului mamar sau neoplazii viscerale cu alte localizari. Investigațiile necesare vor fi efectuate de către medicul de familie, iar pacientele se vor spitaliza cu rezultatele normale ale investigațiilor de laborator și a celor instrumentale. Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă, de dereglările metabolice, determinate de ea. În caz de pregătire de lungă durată, se va efectua în condiţiile secţiilor specializate ale spitalelor raionale sau în caz de patologie concomitentă severă – în instituţiile republicane de profil [24, 40]. |

**C.2.4.10. INTERVENŢIA CHIRURGICALĂ ÎN CGM**

|  |
| --- |
| ***Caseta 13*. Principiile tratamentului chirurgical al CGM** Atât în oncologia denerală, cât și în cea a glandei mamare se utilizează următoarele tipuri de intervenții chirurgicale:* + - * 1. **Radicale** - atunci când intervenția chirurgicală se efectuiază în procesele neoplazice operabile ( lipsa Mt la distanță și a recidivelor locale);
				2. **Paliative** – când se efectuiază cu scopul înbunătățirii calității vieții pacientelor, a stării generale și a funcțiilor organelor ( în procesele avansate local sau/ și general);
				3. **Chirugia 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 leziunii maligne.

 Chirurgia cancerului glandei mamare vizează îndepărtarea totală sau parțială a organului, în care este localizată tumora. Intervenţia chirurgicală este principala etapă de tratament în CGM, în cadrul căreia se înlătură tumora şi ganglionii limfatici regionali (axilari, nivelele I - III). Intervențiile chirurgicale efectuate în cadrul tratamentului CGM pot fi în volum de mastectomie, operatie organomenajantă sau rezecție sectorală simplă. Alegerea tipului de intervenție chirurgicală se bazează atât pe extinderea şi localizarea tumorii (dimensiunea, numărul de leziuni, numărul şi amploarea interesării ganglionare), cât şi pe caracteristicile biologice ale acesteia. Vârsta pacientei trebuie corelată cu alţi factori şi nu trebuie să reprezinte factorul decisiv pentru refuzul sau limitatea volumului intervenției chirugicale.***Cel mai utilizat tip de intervenţie chirurgicală este în prezent mastectomia radicală modificată Madden.*** Intervenţia chirurgicală poate fi efectuată cu scop paliativ sau curativ. Operaţia paliativă prevede intervenţia chirurgicală îndreptată spre micşorarea suferinţelor pacientei. Aceasta poate avea și caracter sanitar. Aceste intervenţii se folosesc în procesele maligne cu descompunere și/sau hemoragie, din cauza răspândirii procesului tumoral, sau stării generale a pacientei.  |

|  |
| --- |
| ***Caseta 14. Tipuri de mastectomii folosite în tratamentul cancerului mamar******Mastectomia*** (gr. mastos – mamela, ektome – excizie) se refera la indepartarea chirurgicala a sânului, operație indicată în cazul diagnosticului de cancer mamar. Aceasta poate fi unilaterala (îndepartarea unui singur sân) sau bilaterală (îndepartarea ambilor sâni).**Obiectivul** principal al interventiilor radicale este cel oncologic, care vizeaza extirparea GM concomitent cu g/l limfatici regionali, inclusiv cei interpectorali Rotter, aponevroza clavi-coraco-pectoro-axilara si tesutul celulo-limfoganglionar în totalitate.**1. *Mastectomia radicală (Halsted****)* – constă în înlăturarea GM a mușchilor mic și mare pectorali și aria principală a drenajului limfatic. Tehnic, mastectomia Halsted oferă avantaje de evidare ganglionară largă și efectuată comod, dar în același timp are dezavantaje din punct de vedere a pacientei: prezența sechelelor grave (limfedemul membrului superior, plexalgiile, aspectul inestetic al părții anterioare al toracelui, etc.) Este o tehnică chirurgicală istorică, actualmente este utilizată doar în cazurile, când tumora concrește în mușchii pectoral mare și/sau mic.**2. *Mastectomia radicală modificată****-* implică îndepărtarea glandei mamare, adica țesutul cutanat și subcutan, țesutul glandular mamar, complexul mamelono-areolar. Această procedură este, de obicei, recomandată în tumorile mari sau în cazurile implicării ganglionilor limfatici în proces. ***a. Mastectomia radicală modificată (Patey****) –* se pastrează 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 efectuiază 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 disecția corectă a zonei inter- și subpectorale. ***b. Mastectomia radicală modificată (Madden)*** -este o tehnică chirurgicală practicată actualmente mai frecvent, în care se efectuiază ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, cu evidarea largă axilară ( nivelul I-III) și interpectorală, dar cu păstrarea ambilor mușchi pectorali: mare și cel mic. Metoda are avantaje incontestabile, fiind estetică și funcțională, mai puțin frecventă complicația prin limfostază a membrului superior homolateral.***3. Mastectomia Pirogov***– este o tehnică chirurgicală, ce se utilizează rar, doar în cazurile prezenței patologiei concomitente decompensate (afecțiuni cardio-vasculare severe, hepato-renale, diabet zaharat decompensat, etc.), care limitează posibilitatea intervenției chirurgicale mai radicale. Mastectomia Pirogov constă în înlăturarea GM cu evidarea ganglionilor limfatici axilari doar nivelul I. **4. *Mastectomia subcutanată*** – implică doar îndepartarea țesutului glandular, cu păstrarea tegumentelor, mamelonului și areolei. Intraoperator se efectuiază analiza morfopatologică extemporanee a zonei retromamelonare. În cazurile prezenței celulelor canceroase se păstrează doar tegumentele GM, cu înlăturarea complexului mamelono-areolar. Se poate face și reconstrucția imediată a GM. **5. *Mastectomia simplă*** – constă în îndepartarea glandei mamare fără ganglioni limfatici regionali. Este efectuată în cazurile patologiei somatice severe asociate și imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical radical.***6. Mastectomia sanitară*** – se efectuiază în cazul tumorilor cu distrucție și descompunere și/sau hemoragie. Scopul principal al intervenției ramâne înlăturarea masei tumorale, stoparea hemoragiei și, de regulă, poartă un caracter paliativ și nu unul curativ. În cazul hemoragiilor, intervențiile chirurgicale se efectuiază în mod urgent.**Operațiile organomenajante –** rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie regională. Se va efectua verificarea histologică extemporanee a mărginilor de securitate și a zonei subareolare. În cazul rezultatului pozitiv se efectuiază rerezecția sau mastectomia radicală. *Loja tumorală se marchează cu cleme (clipsuri) metalice din titan, pentru facilitatea câmpului de administrare a radioterapiei.***Rezecție sectorală simplă** – extirparea în bloc a tumorii cu marja de rezecție nu mai puțin de 3 cm, fără limfadenectomie. Se efectuiază în cazul patologiei concomitente severe sau la refuzul categoric al pacientei la alt tip de tratament chirurgical. **Reconstrucţia glandei mamare** - pentru pacientele care suportă mastectomie. Un pas revoluţionar în evoluarea chirurgiei plastic în reconstrucţia mamară a constituit utilizarea endoprotezelor din silicon şi expanderelor pentru înlăturarea deficitului de ţesut. S-a stabilit, că implantele cu gel de silicon nu au efecte nocive asupra ţesuturilor adiacente, nu-şi schimbă proprietăţile fizico-chimice şi nu sunt cancerogene. În acelaşi timp protezele mamare nu pot soluţiona toate cazurile de reconstrucţie a GM. Se va discuta cu pacienta individual tehnica optimă şi se va ţine cont de factorii anatomici, terapeutici şi corelaţi cu preferinţa acesteia. **Contraindicaţii oncologice** pentru reconstrucția mamară sunt tumorile de dimensiuni mari, cu concreştere în cutia toracică, forma infiltrativ-edematoasă a cancerului, prezenţa recidivelor şi a metastazelor îndepărtate. Comorbidităţile sistemelor cardio-vascular şi respirator, diabetul zaharat, la fel, constituie contraindicaţii absolute. Obezitatea se consideră o contraindicaţie relativă. Nu se recomandă reconstrucţia imediată pacientelor care necesită radioterapie postoperatorie, deoarece poate duce la imposibilitatea efectuării tratamentului radioterapic adjuvant și/sau rezultate estetice nefavorabile. |

|  |
| --- |
| ***Caseta 15. Conduita postoperatorie***.* În caz de prezența durerilor - administrarea preparatelor analgezice (Metamizoli natrium, [Ketorolac](https://ro.wikipedia.org/wiki/Ketorolac), etc.,) în decurs de 3-5 zile după operaţie.
* Prelungirea tratamentului analgezic mai mult de 72 ore se hotărăşte individual, conform intensităţii manifestării sindromului algic.
* Se va efectua profilaxia intraoperatorie cu antibiotice ([Cefazolin](https://ro.wikipedia.org/wiki/Cefazolin%C4%83)um,Ceftriaxonum, etc.,  ) (administrarea dozei duble de antibiotic, unimomentan).
* Se indică tratament antibacterian în cazurile tumorilor cu descompunere și/sau patologiei concomitente: obezitate gr. III-IV, diabet zaharat etc.
* Drenajul activ se înlătură peste 7-10 zile postoperator. Pacientelor obeze, cu diabet zaharat (care por avea limforee abundentă și prolongată) necesitatea înlăturării drenajului activ se va decide individual.

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 16. Complicaţiile postoperatorii***[Infectiile postoperatorii](http://www.sfatulmedicului.ro/Infectii-cu-streptococi--stafilococi-si-alte-bacterii/infectii-nozocomiale-infectii-dobandite-in-cursul-spitalizarii_635) se numără printre cele mai frecvente complicatii posibile ale unei interventii chirurgicale, provocând durere, vindecare dificilă a plăgii, necesitatea administrării antibioticelor ([Cefazolin](https://ro.wikipedia.org/wiki/Cefazolin%C4%83)um,Ceftriaxonum, etc.,), spitalizare prelungită si cheltueli suplimentare.Totodata, infectiile postoperatorii pot cauza probleme severe precum eșecul operatiei, septicemie, insuficiență organică si chiar decesul pacientei.Pericolul infecțiilor instalate după o interventie chirurgicală este influentat de factorii de risc la care este supusă pacienta:-[diabetul](http://www.sfatulmedicului.ro/Diabetul-Zaharat/genetica-diabetului_6672) zaharat;- supraponderalitatea si obezitatea;- vârsta înaintată;- operațiile de urgență;- contaminarea evidentă a plagii operatorii;- intervențiile chirurgicale care durează mai mult de doua ore;- sistemul imunitar slăbit.***Complicatiile care pot surveni în perioada cicatrizarii plagilor sunt:**** **Infectarea plăgii.** Inflamația consecutivă infectiei parcurge o fază presupurativă si o fază supurativă. Infecția este favorizată de prezența corpilor străini. Plăgile profunde crează conditii de dezvoltare locală a unor germeni anaerobi.
* **Hematomul sau seromul**plagii se formeaza prin acumularea sangvina sau sero-limfatică. Prezența acestora predispune la apariția infecției si întârzie vindecarea.
* **Dehiscenta**plagii postoperatorii se produce în urma infecției sau datorită stării biologice precare a pacientei (deseori anemie).

Tratamentul infecțiilor postoperatorii implică administrarea antibioticelor cu spectrul larg de acțiune ([Ampicilinum,](https://ro.wikipedia.org/wiki/Ampicilin%C4%83) [Carbenicilinum,](https://ro.wikipedia.org/wiki/Carbenicilin%C4%83) etc.,). In unele situații, pot fi necesare intervenții chirurgicale repetate. Antibioticele pot fi administrate oral, intramuscular sau intravenous - în cazul infecțiilor severe. Este necesară prelevarea culturi din regiunea plăgii, pentru a verifica sensibilitatea la antibiotice. Antipireticile, substituenții de volum plasmatic si analgeticele sunt deseori o parte importantă a tratamentului. S-a demonstrat, că profilaxia cu antibiotice preoperator sau intraoperator contribuie semnificativ la scăderea frecvenței infectării plăgilor postoperatorii. Deseori, explorarea unei incizii chirurgicale poate fi necesară pentru drenarea cavității purulente, a abcesului sau a hematomului. |

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 17.* Particularităţile radioterapiei CGM.**Radioterapia în CGM urmarește scopl obținerii unui control local fără recidive și metastaze și, prin aceasta, a creșterii duratei supraviețuirii și a calității vieții. Tratamentul radioterapic a glandei mamare se aplică în funcție de stadiul maladiei, volumului intervenției chirurgicale, datele morfopatologice, a factorilor de risc și a vârstei pacientei. Radioterapia CGM se efectuează la acceleratorul liniar sau la aparatele de cobaltoterapie, iar la ganglionii limfatici mamari interni - prin alternanţă de fotoni şi fascicule de electroni, sau numai cu electroni, în dependenţă de adâncimea lanţului g/l parasternali. Iradierea zonei parasternale cu sursă 60Co la aparatele gamaterapeutice sau numai cu fascicul de fotoni la acceleratorul linear, poate duce la dezvoltarea pulmonitei, mediastinitei și pericarditei postradiante. ***Iradierea glandei mamare:***Volumul- ţintă de iradiere include ţesutului mamar cu o distribuţie minimă a dozei pe ţesuturile adiacente, ce poate fi realizat utilizând așa metode compensătoare cum ar fi: filtre-wedge, poziţionarea pacientei pe abdomen, etc. Glanda mamară trebuie să primească o doză de 44-50 Gy, cu 2 Gy pe ședinţă. Iradierea suplimentară a patului tumoral (boost) este recomandată la pacientele cu risc înalt de recidivă locală. Acest lucru poate fi realizat cu fascicul de electroni sau de fotoni. Condiția necesară pentru realizarea iradierii patului tumoral – marcarea intraoperatorie a patului tumoral cu clipse chirurgicale. Doze tipice recomandate sunt 10-16 Gy cu 2 Gy pe ședinţă sau 10 Gy - cu 2,5 Gy. Ritmul de iradiere – 5 ori pe săptămână.**Iradierea peretelui toracic :**Iradierea peretelui toracic și a regiunilor ganglionare: tumor primar >3cm, boala multicentrică, invazia microscopică limfovasculară și perineurală, gradul de diferentiere G3, margini rezectate positive, la orice pN+ dupa mastectomia radicală - se indică radioterapie. Volumul-ţintă de iradiere include peretele toracic ipsilateral, cicatricea postmastectomie şi orificiul de drenare. Există multe tehnici de iradiere prin utilizarea razelor X şi / sau a electronilor. Cea mai frecventă utilizate la peretele toracic este de 44-50 Gy cu 2 Gy pe ședință. Se recomandă planificarea tratamentului radiant cu ajutorul TC cu scopul de a identifica volumul pulmonar şi cardiac cu scopul de a minimiza expunerea acestor organe la iradiere. O atenţie specială trebuie să fie acordată utilizării materialului- bolus atunci când sunt folosite fotoni (razele X), pentru asigurarea dozei adecvate la piele.**Iradierea ganglionilor limfatici regionali:**Iradierea regiunilor ganglionare în totalitate (ggl axilari, supraclaviculari) se efectuiază în următoarele cazuri: când sunt afectați peste 3 ggl axilari, depășirea microscopică a capsulei ganglionare, dubii asupra calității evidării axilare. Aprecierea volumului-ţintă de iradiere se realizează utilizând planificarea tratamentului radiant în baza TC. Pentru g/l axilari și subclaviculari, adâncimea iradierii variază în dependenţă de greutatea pacientei. Luând în consideraţie că g/l mamari interni, de obicei, nu sunt vizibili pe imaginile TC, aprecierea localizării arterei și venei mamare interne poate ajuta în identificarea lor. Dosele tipice recomandate sunt de 44-50 Gy cu 2 Gy pe ședinţă (+ iradierea suplimentară (boost. Ritmul de iradiere – 5 ori pe săptămână.G/l mamari interni ipsilaterali se iradiază în cazurile când sunt afectați, în caz contrar, radioterapia la ganglioni limfatici mamari interni rămâne la discreţia medicului radioterapeut. Planificarea tratamentului radiant bazat pe TC se utilizează în toate cazurile în care este efectuată radioterapia la g/l mamari interni. **Radioterapie preoperatorie** se aplică în caz de procese locale de T4, în caz de neeficacitatea tratamentului chimioterapic neoadjuvant, la contraindicații medicale către operație. ***Radioterapia cancerului glandei mamare metastatic.**** + 1. **Metastaze în creier.**

În caz de metastaze solitare în creier tactica de tratament se stabileşte prin consilium medical consultativ în componenţa: chirurg-mamolog, chimioterapeut, neurochirurg şi radioterapeut, pentru a justifica refuzul la tratament chirurgical sau chimioterapic. Se iradiază creierul cu o doză de 30 Gy cu 3 Gy pe ședinţă. După iradiere este obligatorie consultaţia chimioterapeutului.* + 1. **Boala metastatică osoasă.**

Cel mai frecvent regim folosit este de 3 Gy pe ședinţă până la doza sumară de 30 Gy. În cazul afectării metastatice a coloanei vertebrale, în volumul de iradiere se include vertebra afectată şi câte o vertebră mai sus şi mai jos.Alte regimuri de radioterapie paliativă posibilă:-doza sumară 20-28 Gy cu 4 Gy pe ședinţă -doza sumară 20 Gy cu 5 Gy pe ședinţă-1 ședinţă unică cu 8 Gy în caz de sindromul algic violent și lipsei comprimării măduvei spinale.**Tratamentul recidivelor locale** este individual și depinde de tratamentul efectuat anterior.***Contraindicaţiile la radioterapie:***1. Lipsa verificării morfologice a maladiei.2. Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific.3. Prezenţa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate).4. Indicii de laborator - în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuareatratamentului specific.***Conduita în cadrul tratamentului:**** 1. Analiza generală a sângelui - 1 dată în 10 zile.
	2. Profilaxia dermatitei postradiante (aplicarea pe câmpurile iradiante a ungventelor de Metiluracil, Pantenol, Solcoseril, la necesitate - cu antibiotici și corticosteroizi).
	3. Monitorizarea apariţiei complicaţiilor postradiante precoce.

Evaluarea eficacităţii: investigaţiile clinice, USG, mamografie, la necessitate TC cu sau fără contrast (în dependență de organul afectat), RMN, scintigrafia sistemului osos, etc. ***Conduita după tratament:**** + 1. Analiza generală a sângelui (1 dată în 14 zile - 1 lună după tratament)
		2. Tratamentul radiodermatitei (în caz de necesitate) [22, 27].
 |

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

|  |
| --- |
| ***Caseta 18. Principiile efectuării PCT în CGM.*****Strategia terapeutică este influenţată de:** stadiul TNM al bolii, nivelul receptorilor de estrogen şi progesteron, hiperexpresia HER2/neu, gradul de diferenţiere (G) şi indicele de proliferare a tumorii (Ki67), invazia vasculară, vârstă, statusul menstrual, etc., (Grad de dovadă I), [29, 30, 31].***Indicaţii pentru chimioterapie:**** În calitate de tratament adjuvant în stadiile I, II, III (4-6 cicluri)
* În tratamentul cancerelor mamare metastatice
* În calitate de tratament neoadjuvant în stadiile II, III (3-6 cicluri)
* În tratamentul cancerului mamar recidivat
* În calitate de tratament topic (Miltefosin)
* În pleureziile maligne pe cale de administrare intrapleurală (5- Fluorouracilum,

 Doxorubicinum, Bleomicinum, Cisplatinum)***Contraindicaţii posibile pentru tratamentul specific****:** Lipsa verificării morfologice a maladiei
* Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
* Prezenţa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate)
* Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
* Lipsa acordului pacientei pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral
 |

|  |
| --- |
| ***Caseta 19. Criteriile de spitalizare în secțiile de chimioterapie:**** Diagnosticul stabilit morfologic
* Prezenţa indicaţiilor pentru tratamentul specific (chimioterapie, tratament hormonal, tratament de suport (bifosfonaţi)
* Starea generală ce permite efectuarea tratamentului specific
* Lipsa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate)
* Indicii de laborator - în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.
 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Caseta 20.* SELECTAREA CHIMIOTERAPIEI****Chimioterapie combinată:****Protocoale de chimioterapie pentru boala recidivată şi metastatică**

|  |  |
| --- | --- |
| * **AC:** Doxorubicinum 60 mg/m2 i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **EC:** Epirubicinum 5-90 mg/m2 i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **FAC:** 5- Fluorouracilum 500-600 mg/m2i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50-60 mg/m2 i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500-600 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **FEC:** 5- Fluorouracilum 500-600 mg/m2 i.v. 1 zi; Epirubicinum 50-100 mg/m2 i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500-600 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **CAF:** Cyclophosphamidum 100 mg/m2 p.o. 1-14 zi; Doxorubicinum 30 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 4 săptămâni.
* **CAF2:** Cyclophosphamidum 500 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Doxorubicinum 30 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **CEF:** Cyclophosphamidum 100 mg/m2 p.o. 1-14 zi; Epirubicinum 60 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; 5- Fluorouracilum 500 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 4 săptămâni.
* **AD:** Doxorubicinum 50 mg/m2 i.v. 1 zi; Docetaxelum 75 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **AT:** Doxorubicinum 50 mg/m2 i.v. 1 zi; Paclitaxelum 175 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **TC:** Paclitaxelum 135-175 mg/m2 i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **DC:** Docetaxelum 75 mg/m2 i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **DAC:** Docetaxelum 75 mg/m2 i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m2 i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 500 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
 | * **AN:** Doxorubicinum 50 mg/m2 i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **TN:** Paclitaxelum 135-175 mg/m2 i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **TX:** Paclitaxelum 135-175 mg/m2 i.v. 1 zi; Capecitabinum 2000 mg/m2 p.o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **XN:** Capecitabinum 2000 mg/m2 p.o. în 2 prize 1-14 zi; Vinorelbinum 25 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **XD:** Capecitabinum 2000 mg/m2 p.o. în 2 prize 1-14 zi; Docetaxelum 75 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **GT:** Gemcitabinum 1250 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Paclitaxelum 135-175 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **GP(C):** Gemcitabinum 1000-1250 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 75-80 mg/m2 i.v. 1 zi sau Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **XP(C):** Capecitabinum 2500 mg/m2 p.o. în 2 prize 1-14 zi; Cisplatinum 80 mg/m2 i.v. 1 zi sau Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **CAP:** Cyclophosphamidum 500 mg/m² i.v. 1 zi ; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **EP:** Etoposidum 120 mg/m2 i.v. 1, 3, 5 zi; Cisplatinum 80 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **VP:** Vinblastinum 10 mg/m2 i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **CMF:** Cyclophosphamidum 100 mg/m2 per os 1-14 zi; Methotrexatum 40 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Fluorouracilum 600 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 4 săptămâni.
* **CMF2:** Cyclophosphamidum 600 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Methotrexatum 40 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; Fluorouracilum 600 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
 |

**Monochimioterapie*** **Doxorubicinum** 60-75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Epirubicinum 60-90 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.**
* **Doxorubicin liposome** 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.
* **Docetaxelum** 75-80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni sau 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare săptămână.**
* **Vinorelbinum** 25 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Gemcitabinum** 800-1200 mg/m2 i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
* **Capecitabinum** 2000-2500mg/m2 p. o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Albumin-bound Paclitaxelum** 260 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Ixabepilonum** 40 mg/m2 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Eribulinum** 1,4 mg/m2 i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Etoposidum** 100 mg p.o. 1-10 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Tegafurum** 1200-1600 mg p.o. zilnic.
* **Bevacizumabum** 10 mg/kg i.v. 90-60-30 min. fiecare 2 săptămâni în combinare cu chimioterapia (**Paclitaxelum**).

**Protocoale de chimioterapie recomandate cu scop adjuvant şi neoadjuvant pentru** **CGM HER2/ neu negativ:*** **AC, EC** (4-6 cure).
* **FAC, FEC** (4-6 cure).
* **CAF, CAF2** (4-6 cure).
* **CMF, CMF2** (6 cure).
* **AC (EC)** x 4 cure **→ Paclitaxelum** x 4 cure.
* **AC (EC)** x 4 cure **→ Docetaxelum** x 4 cure.
* **AC (EC)** x 4 cure **→ Paclitaxelum** x 12 cure (fiecare săptămână).
* **AC (EC)** x 4 cure **→ (Docetaxelum** **+ Carboplatinum AUC 6)** x 4 cure.
* **AC (EC)** x 4 cure **→ (Paclitaxelum + Carboplatinum AUC 6)** x 4 cure.
* **AC (EC)** x 4 cure → **(Paclitaxelum + Carboplatinum AUC 2)** x 12 cure (fiecare săptămână).
* **(Docetaxelum + Cyclophosphamidum)** x 4 cure.

**Protocoale de chimioterapie recomandate cu scop adjuvant şi neoadjuvant pentru CGM HER2 pozitiv:*** **AC (EC)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni **→ (Paclitaxelum + Trastutzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **AC (EC)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni **→ (Docetaxelum** **+ Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **AC (EC)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni **→ (Paclitaxelum + Trastuzumabum** 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 12 cure, fiecare săptămână.
* **(Paclitaxelum + Trastuzumabum** 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 12 cure (fiecare săptămână).
* **(Paclitaxelum + Trastutzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **(Docetaxelum + Carboplatinum AUC 6 + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi**)** x 6 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **FEC** x 3 cure, fiecare 3 săptămânu **+ (Docetaxelum + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumabum 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi**)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **AC** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni **+ (Docetaxelum + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumabum 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi**)** x 4 cure, fiecare 3 săptămâni.
* **(Docetaxelum + Carboplatinum AUC 6 + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi + Pertuzumab 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi**)** x 6 cure.

**Protocoale de chimioterapie recomandate pentru cancerul mamar HER2 pozitiv** **recidivat sau metastatic:*** **Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni sau 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare săptămână în asociere cu monochimioterapie cu **Paclitaxelum, Docetaxelum, Vinorelbinum, Capecitabinum** sau cu chimioterapie combinată conform protocoalelor **TC, DC, TN, TX, XN, XD.**
* **Docetaxelum + Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi **+ Pertuzumabum** 840 mg → 420 mg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni.
* **Trastuzumabum emtansinum\*** 3,6 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Lapatinibum** 1250-1500 mg p.o. zilnic.
* **Lapatinibum** 1250 mg p.o. zilnic **+ Capecitabinum** 2000 mg/m2 p.o. în 2 prize 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
* **Lapatinibum** 1250 mg p.o. zilnic **+ Letrozolum** (sau alţi inhibitori ai aromatazei) 2,5 mg p.o. zilnic.
* **Lapatinibum** 1000 mg p.o. zilnic **+ Trastuzumabum** 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare 3 săptămâni sau 4 mg/kg → 2 mg/kg i.v. 1 zi, fiecare săptămână.

**În metastaze osoase sunt indicaţi bisfosfonaţii:*** Acidum ibandronicum 6 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni.
* Acidum zoledronicum 4 mg i.v. fiecare 3-4 săptămâni.
* Acidum clodronicum\* 300 mg i.v. 1-5 zi, ulterior 1600 mg per os zilnic îndelungat.
 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Caseta 21. Particularități de tratament medicamentos la femeile gravide*** Pacientele gravide trebuie informate atât despre variantele posibile de tratament în situaţia concretă, cât şi despre riscurile respective pentru pacientă şi făt. Volumul investigaţiei şi tactica tratamentului depind de termenul sarcinii şi caracteristicele bolii (stadiul, subtipul molecular-biologic).Dacă pacienta este de acord să întrerupă sarcina şi să înceapă tratamentul specific, sarcina poate fi întreruptă la orice termen cu ulterioara efectuare a investigaţiilor şi începerea tratamentului conform standardelor acceptate.Dacă pacienta doreşte să păstreze sarcina, planul investigaţiilor şi de tratament trebuie discutat în cadrul consiliului multidisciplinar.Investigaţiile trebuie efectuate înainte de toate metodele de tratament şi includ:* Examenul obstetricianului-ginecolog cu determinarea termenului sarcinei şi stării funcţionale a fătului.
* Analizele clince şi biochimice a sângelui.
* Electrocardiografia (ecocardiografia la indicaţii).
* USG glandelor mamare şi zonelor regionale.
* USG cavităţii abdominale şi a bazinului mic.
* Radiografia organelor cutiei toracice (este necesară protecţia fătului).
* Biopsia tumorii primare cu examen patomorfologic.
* Determinarea în ţesutul tumoral a caracteristicilor biologice RE, RP, HER2/neu şi Ki67.
* Determinarea mutaţiilor BRCA1 şi BRCA 2.
* Alte investigaţii – la prezenţa indicaţiilor (RMN a GM fără contrast în trimestrele II şi III, RMN organelor cavităţii abdominale şi cutiei toracice fără contrast în trimestrele II şi III, consultul psihologului).

***Scintigrafia oaselor, TC, TEP/TC în perioada sarcinii sunt contraindicate.***Planul investigaţiilor trebuie discutat cu pacienta şi necesită semnarea consimţământului.Pacienta trebuie să fie informată despre planul de tratament şi riscurile posibile, cu semnarea consimţământului la tratament.Principiile tratamentului CM în timpul sarcinii, în general, corespund cu cele aprobate în practica obişnuită, dar există un şir de particularităţi şi restricţii în funcţie de termenul sarcinii (tab. 4).Chimioterapia poate fi administrată începând cu săptămâna a 13-a a sarcinii şi trebuie finisată către săptămâna a 37-a. Pot fi aplicate combinările standard cu antracicline, taxanii, preparatul Carboplatinum. Calcularea dozelor se va efectua conform recomandărilor standard. Nu sunt necesare reducerile de doze sau mărirea intervaleleor între curele de tratament, în afara cazurilor de toxicitate specifică proprie medicamentelor administrate. Terapia hormonală, terapia anti-HER2/neu şi radioterapia sunt contraindicate în timpul sarcinii.Dacă în timpul sarcinii este depistat cancerul mamamr în stadiul IV este necesară evaluarea strictă a posibilităţii păstrării sarcinii şi naşterii în termen în funcţie de termenul sarcinii, caracteristicele biologice a tumorii şi gradul de răspândire al procesului.Procesele în stadiul IV cu manifestări minimale ale bolii în trimestrele II-III ale sarcinii poate fi tratat cu chimioterapie, urmat de o naştere în termen. Ulterior se aplică tratament medicamentos în corespundere cu recomandările standard.Dacă CGM în stadiul IV este depistat în I trimestru al sarcinii şi este asociat cu afectare masivă a organelor interne şi dinamică agresivă cea mai optimală recomandare este întreruperea sarcinii.**Tabelul 4. Tratamentul CGM morfologic confirmat în stadiile I-III în timpul sarcinii**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **I trimestru**De discutat posibilitatea întreruperii sarcinii.Tratamentul medical este contraindicat. | **II trimestru – începutul trimestrului III** | **Trimestrul III tardiv** |
| **CM primar operabil:*** Mastectomie
* PCTadjuvantă din săpt. 13-a
* Naştere în termen
 | **CM primar inoperabil:*** Supraveghere până în trimestrul II
* PCTneoadju-vantă din săpt.13-a
* Mastectomie până în săptămâna 30
* Naştere în termen
 | **CM primar operabil:*** Mastectomie
* PCTadjuvantă;
* Naştere în termen
 | **CM primar inoperabil:*** PCT neoadj.
* Mastectomie
* Naştere în termen
 | **CM primar operabil:*** Mastectomie
* Naştere în termen
 | **CM primar inoperabil:*** Naştere începând cu săptămâna 34
 |
| Terapia medicală adjuvantă (hormono-, chimio-, -antiHER2neu) şi radioterapia – în prezenţa indicaţiilor şi conform recomandărilor standard. | Tratament ulterior în conformitate cu recomandările standard |

 |

|  |
| --- |
| ***Caseta 22.* TRATAMENTUL HORMONAL ÎN CGM*****Indicaţii pentru tratamentul hormonal:**** În calitate de tratament adjuvant la pacientele cu tumori estrogen şi progesteron pozitive (tamoxifen, toremifen, inhibitori de aromatază)
* Ablaţia ovariană ca tratament adjuvant la femeile în premenopauză cu tumori estrogen şi progesteron pozitive (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH)
* Ablaţia ovariană (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH) la femeile în premenopauză cu tumori metastatice estrogen şi progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuţi cu administrarea ulterioară a antiestrogenilor, inhibitorilor de aromatază, a progestinelor
* La pacientele în postmenopauză cu tumori metastatice estrogen şi progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuţi
* În calitate de tratament neoadjuvant în cancerele mamare local avansate
* În tratamentul cancerului mamar recidivat.

***Protocoale de hormonoterapie*****Pentru tratament adjuvant:*** Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.
* Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.
* Exemestan 25 mg per os zilnic - îndelungat.
* Letrozolum 2,5mg per os zilnic - îndelungat.
* Goserelinum\* 3,6 mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni sau 10,8 mg s.c implant - fiecare 12 săptămâni.
* Leuprorelinum 3,75 mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.
* Triptorelinum 3,75mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.

**Pentru tratament neoadjuvant:*** Anastrozolum 1 mg per os zilnic - îndelungat.
* Exemestanum 25 mg per os zilnic - îndelungat.
* Letrozolum 2,5 mg per os zilnic - îndelungat.
* Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.

***Selectarea tratamentului hormonal. Hormonoterapia bolii recidivate şi metastatice*****Pentru tratamentul bolii recidivate şi metastatice:*** Tamoxifenum 20 mg per os zilnic - îndelungat.
* Toremifenum 60 mg per os zilnic - îndelungat.
* Fulvestrantum\* 500mg i.m.- lunar (prima lună – 1, 15 zi).
* Fulvestrantum\*500mg i.m. - lunar (prima lună – 1, 15 zi) + Palbociclib 125 mg per os 1-21 zi, fiecare 4 săptămâni.
* Goserelinum\* 3,6mg s.c. implant fiecare 4 săptămâni sau 10,8 mg s.c. implant - fiecare 12 săptămâni.
* Leuprorelinum\* 3,75mg i.m.- fiecare 4 săptămâni.
* Triptorelinum 3,75mg i.m. - fiecare 4 săptămâni.
* Anastrozolum 1mg per os zilnic - îndelungat.
* Letrozolum 2,5 mg per os zilnic - îndelungat.
* Letrozolum 2,5 mg pe os szilnic îndelungat + Palbociclib 125 mgperos 1-21 zi, fiecare 4 săptămâni.
* Exemestanum\* 25 mg per os zilnic- îndelungat.
* Exemestanum\* 25 mg per os zilnic - îndelungat + Everolimus 10 mg per os zilnic.
* Megestrol acetat 160 mg per os zilnic - îndelungat.
* Medroxyprogesteronum\*1000 mg i.m. 2 ori pe săptămână - îndelungat.
* Medroxyprogesteronum\*500 mg per os zilnic - îndelungat.
* Prolotestonum\*1 ml i.m. o dată în 2 săptămâni - îndelungat.
 |

*Tabelul 5.* **Selectarea variantei de terapie medicală adjuvantă în funcţie**

**de subtipul biologic al cancerului mamar**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Subtip biologic** | **Varianta terapiei adjuvante** | **Comentarii** |
| **Luminal A** | Ca regulă, numai terapia endocrină. Dacă se indică chimioterapia, pot fi recomandate schemele CMF, AC, FAC, CAF, şi cu includerea taxanelor. | Chimioterapia poate fi indicată în prezenţa următoarelor indicaţii relative:* Gradul 3 de malignitate
* Grad considerabil de răspândire a procesului (≥4 g/l axilari afectaţi, tumora primară ≥T3)
* Vârsta tânără (<35 ani)
* Risc înalt de de recidivă la analiza multigenetică (dacă este accesibilă)
* Preferinţa pacientei
 |
| **Luminal B****(HER2 negativ)** | Terapia endocrină – pentru toate pacientele; chimioterapia – pentru majoritatea pacientelor.Schemele de chimioterapie trebuie să includă antracicline şi taxane. | Indicarea chimioterapiei şi schema concretă depind de nivelul receptorilor, factorii de risc şi preferinţele pacientei. |
| **Luminal B****(HER2 pozitiv)** | Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu + terapia endocrină.Schemele de chimioterapie trebuie să includă antracicline şi taxane. | Nu sunt date referitor la beneficiul refuzului de chimioterapie în acest subtip tumoral. |
| **HER2 pozitiv****Nonluminal** | Chimioterapia + terapia anti-HER2/neu.Schemele de chimioterapie trebuie să includă antracicline şi taxane. | Terapia anti-HER2/neu este indicată pacientelor cu ≥T1b sau N+. |
| **Triplu negativ****(ductal)** | Chimioterapia. Regimul chimioterapic optimal nu este stabilit. Este raţională aplicarea schemelor cu includerea antraciclinelor şi taxanelor. | Administrarea bevacizumabului, derivatelor platinei, gemcitabinei, capecitabinei nu se recomandă. Importanţa regimurilor de chimioterapie intensivă nu este determinată. |
| **Subtipuri histologice deosebite:** |  | Variantele adenochistos şi medular pot să nu necesite chimioterapia adjuvantă (în N0) |
| * Sensibile la hormonoterapie (cribros, tubular, mucinos)
 | Terapia endocrină. |
| * Nesensibile la hormonoterapie (apocrin, medular, adenochisto, metaplastic)
 | Chimioterapia. |
| ***Caseta 23.*Supravegherea pacientelor care au administrat chimio- homonoterapie**După finisarea tratamentului cancerului mamar sunt recomandate vizite de 4 ori pe an pe parcursul primilor 5 ani, ulterior anual. Mamografia controlaterală sau bilaterală, USG zonei postoperatorii şi zonelor regionale vor fi efectuate anual. Investigaţiile de laborator şi cele instrumentale în lipsa simptomelor clinice de rutină nu se recomandă. Pacientele care administrează inhibitorii aromatazei vor efectua osteodensitometria anual, vor administra profilactic preparate de calciu şi vitamina D şi la prezenţa indicaţiilor - bisfosfonaţi. Pe fonul administrării preparatului Tamoxifen se recomandă examenul anual ginecologic, USG de rutină sau chiretajul cavității uterine - în cazul prezenței simptomelor clinice respective.Supravegherea pacientelor tratate pentru recidive locale este analogică celei recomandate pentru CM primar.Pacientele cu boală metastatică necesită urmărire cu frecvenţa, care asigură efectuarea maximală a volumului de tratament paliativ, controlul simptomelor, longevitatea maximală şi cea mai bună calitate a vieţii. |

**C.2.5. COMPLICAŢIILE DUPĂ DIFERITE TIPURI DE TRATAMENT AL CGM**

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Metodele de tratament** | **Complicațiile** | **Notă** |
| **Chirurgicală** | **Complicaţii precoce:** | Obiectul protocoalelorseparate |
| • Hemoragii |
| • Infectarea plăgii |
| • Necroza lambourilor cutanate |
| **Complicații tardive:** |
| • Formarea cicatricii chiloide |
| • Sindromul humeroscapular |
| **Radioteraie** | **Complicaţii:** | Obiectul protocoalelorseparate |
| • Hematologice |
| * Locale (dermatite, arsură postradiantă)
* Sistemice (cardiace, pulmonare, etc)
 |
| **Chimioterapie** | **Complicaţii:** | Obiectul protocoalelorseparate |
| • Hematologice |
| • Toxice* Sistemice (cardiace, pulmonare, digestive, renale, etc)
 |

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

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

**C. 2.5.1. CANCERUL MAMAR ÎN TIMPUL SARCINII ŞI POSTPARTUM**

|  |
| --- |
| ***Caseta 24.* Cancerul mamar în timpul sarcinii şi în postpartum** Medicul trebuie să adapteze conduita terapeutică în funcţie de termenul sarcinii şi de solicitarea exprimată în scris de pacientă, după consilierea sa. Abordarea medicală a gravidei cu CGM implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei şi cu echipa medicală de obstetricieni- ginecologi. *Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina.* ***2.2.1. Cancerul mamar diagnosticat în timpul I Trimestru*** În cazurile în care CGM este diagnosticat în I trimestru de sarcină, se recomandă ca medicul să indice avortul terapeutic. Acesta se recomandă deoarece există riscul afectării fătului cu tratamente propuse (citostatic şi iradiant). După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleaşi principii terapeutice pentru tratamentul CGM ca la femeia neânsărcinată. Tratamentul CGM trebuie să adere la aceleaşi criterii şi nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii. Nu se va administra tratament chimioterapic în trimestrul I de sarcină, dacă pacienta doreşte păstrarea sarcinii. Administrarea chimioterapiei în I trimestru se asociază cu o incidenţă crescută de moarte fetală *in utero* şi de malformaţii congenitale. Pacienta va fi informată despre riscurile materne și fetale asociate cu sarcina.***2.2.2. Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II şi III de sarcină*** Dacă CGM este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, se recomandă ca medicul să indice chimioterapie urmată de tratament chirurgical. Pentru cazurile de cancer mamar diagnosticate în timpul sarcinii, se recomandă mastectomia radicală. Mastectomia radicală are avantajul că în multe cazuri nu se indică radioterapia ulterioară, dăunătoare fătului. În cazurile când este indicată radioterapia, ea va fi amânată până după naştere. Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important. Dacă pacienta doreşte întreruperea sarcinii, fiind condiționată de riscurile progresării maladiei și/sau patologiei fetale, întreruperea acesteia se va efectua conform indicațiilor medicale, în instituție specializată, cu inițierea ulterioară a tratamentului specific.***2.3. Sarcina după tratamentul cancerului mamar.*** Pacientele de vârstă reproductivă trebuie să folosească metode eficiente de contracepţie atât în perioada administrării tratamentului specific antitumoral, cât şi o perioadă de 2-3 ani după finisarea acestuia. Înainte de iniţierea tratamentului citostatic pacientele vor fi informate despre posibila influienţă negativă a medicamentelor respective atât asupra funcţiei ovariene, cât şi asupra fertilității. Este recomandabil abținerea de la eventualele sarcini. Trebuie de menționat frecventele cazuri de generalizare a maladiei oncologice pe fondul gravidității sau a alăptării. În cazuri contrare, se va recomanda o perioadă de aşteptare de 3-5 ani de la terminarea terapiei specifice. E cunoscut faptul, că majoritatea recurenţelor bolii apar în primii doi ani de la tratament. Pacienta va fi informată despre riscurile progresării maladiei și/sau dezvoltarea patologiei fetale înainte de termenii recomandați. În caz că pacienta dorește să rămână însărcinată se recomandă atât consultația mamologului, cât și a ginecologului-reproductolog.  |

**C.2.5.2 TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR LA BĂRBAŢI**

|  |
| --- |
| ***Caseta 25.*Tratamentul cancerului mamar la bărbaţi**Tratamentul iniţial este de obicei cel chirurgical: mastectomia radicală modificată cu disecţie axilară reprezintă intervenţia chirurgicală standard, urmată de radioterapie.Chimioterapia şi hormonoterapia adjuvantă vor fi recomandate în funcţie de aceleaşi criterii ca la sexul feminin.Tratamentul cancerului mamar metastatic masculin cuprinde următoarele modalităţi:* Hormonoterapie: orhiectomia sau tratamentul cu analogi RH-LH cu sau fără asocierea unui antiandrogen, antiestrogeni, progestine, inhibitori de aromatază.
* Chimioterapia se va indica conform schemelor recomandate la femei.
 |

**C.2.5.3. REABILITAREA PACIENTELOR CU CGM**

|  |
| --- |
| ***Caseta 26*. Principii de reabilitare a pacientelor cu CGM** Măsurile de reabilitare la pacientele cu CGM se încep odată cu tratamentul specific. În timpul tratamentului chirurgical se efectuiază reabilitarea intraoperatorie: se efectuiază, după indicații, endoprotezarea glandei mamare înlăturate. În perioada preoperatorie precoce se începe gimnastica curativă pentrua a restabili funcția membrului superior din partea operației. În timpul radioterapiei se efectuează măsuri de menţinere a sistemului respirator: inhalaţii, administrarea antibioticelor - în cazul apariţiei simptomelor de pneumonie postradiantă. Totodată se aplică unguente pe câmpurile radiate pentru protejarea şi prevenirea epitelitei postradiante.În perioada postoperatorie se efectuează măsuri pentru prevenirea limfostazei, pentru micşorarea sindromului algic (magnitoterapie, acupunctură, auricolopunctură), iar după 10-14 zile după operaţie se efectuează masaj special al braţului pentru păstrarea funcţiei articulaţiei mânii corespunzătoare.Obiectivele principale ale reabilitării trebuie să includă prevenirea şi tratamentul edemului brațului, asigurând mișcarea în volum deplinin a acestuia. La apariţia sindromului humero-scapular după tratamentul combinat sau complex al CGM, tratamentul de reabilitare se efectuează după fiecare 3 luni în primul an al tratamentului. În următorii ani necesitatea curelor de tratament recuperator va fi stabilit individual.Pacientele trebuie să beneficieze de acces nelimitat la serviciile de reabilitare specializată pentru a diminua sechelele fizice, psihologice şi sociale ale tratamentului cancerului glandei mamare.  |

**C.2.5.4. SUPRAVEGHEREA PACIENTELOR CU CGM**

|  |
| --- |
| ***Caseta 27.*****Obiectivul supravegherii** este de a identifica recidivele locale sau cancerul mamar controlateral, de a evalua şi trata complicaţiile induse de tratamentul specific administrat, de a motiva pacientele să continue terapia hormonală, de a oferi suport psihologic şi informativ pentru reluarea unei vieţi normale. Riscul de recidive atinge un nivel maxim în al doilea an după diagnosticare și alcătuiește 2%–5%. Riscul de generalizare a procesului este mai mare la pacientele tinere, cu forme triplu negative ale procesului malign. Pacientele cu CGM se vor afla la supravegherea medicului de familie, oncologului raional, medicului oncolog mamolog din instituțiile specializate.***Supravegherea pacientelor cu CGM******Regimul de supraveghere:**** primul şi al doilea an – 1 dată în 3 luni;
* din al 3-lea an – 1 dată în 6 luni;
* după al 5-lea an – 1 dată în an - toată viaţa.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **D. Instituţiile de asistenţă medicală primară** | **Personal:*** medic de familie;
* asistenta medicală de familie,
* medic laborant.
 |
| **Aparataj, utilaj:*** material ilustrativ pentru informarea femeilor cu metoda de autocontrol,
* utilaj pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), a indicilor coagulogramei.
 |
| **D2. Secţiile de asistenţă medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)** | **Personal:*** medic oncolog
* medic laborant
* medic imagist-radiolog
* medic imagist –ecografist
* asistente medicale
 |
| **Aparataj, utilaj:*** 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 + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), a indicilor coagulogramei.
 |
| **D3. Instituţiile deAsistenţă medical specializată ambulatori** | **Personal:*** medic mamolog-oncolog
* medic chimioterapeut
* medic radioterapeut
* medic laboratant.
* medic funcţionalist
* medic imagist - ecografist
* medic morfolog
* medic citolog
* asistente medicale
 |
| **Aparataj, utilaj:*** electrocardiograf
* cabinet pentru USG inclusiv dotat cu Doppler pentru investigaţia glandei mamare
* cabinet radiomagistic, dotat cu mamograf
* aparat pentru tomografie computerizată
* laborator pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma - K, Ca, Mg), a indicilor coagulogramei
* • laborator citologic
* • laborator morfopatologic
* seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncţiei cu ac fin
* sticle pentru pregătirea frotiurilor pentru investigaţii citologice
 |
|  | **Medicamente şi consumabile:**• Alcool etilic• Iodonat• Tifon şi bumbac• Emplastru• Mănuşi de cauciuc pentru personal |
| **D4. Instituţiile de asistenţă medicală spitalicească**  | **Departamente: secţii specializate**• Mamologie• Anesteziologie• Reanimare• Bloc chirurgical• Radioimagistica• Chimioterapie• RadioterapieLaboratoarele:• Citologic• Morfopatologic• Clinico-biochimic• Funcţional• Bacteriologic |
| **Personal:**• medic oncolog (mamolog chirurg);• medic anesteziolog;• medic oncolog chimioterapeut,• medic oncolog radioterapeut,• medic reanimatolog,• asistente medicale,• medic laborant;• medic funcţionalist;• medic radiomagist;• medic imagist - ecografist;• medic bacteriolog;• medic morfolog;• medic citolog. |
|  | **Aparataj, utilaj:**• electrocardiograf;• aparat USG cu Doppler pentru investigaţia glandei mamare;• mamograf,• tomograf computerizat,• RMN.• trepan pentru trepan-biopsia glandei mamare;• aparate pentru radioterapie (Rocus, Teragam, accelerator liniar)• aparataj pentru determinarea analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui(proteina, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma - K, Ca, Mg), a indicilor coagulogramei.• microscoape binoculare• criostat şi alt aparataj pentru investigaţiile morfopatologice• seringi de 10-20 ml pentru efectuarea puncţiei cu ac fin;• sticle pentru pregătirea frotiurilor pentru investigaţii citologice;• instrumente pentru pansamente (pense, foarfece etc.).• set de instrumente pentru intervenţii chirurgicale• electrocauter (pentru blocul chirurgical)• aparataj pentru anestezie generală |
|  | **Medicamente şi consumabile:** • remedii pentru chimioterapie şi hormonoterapie* medicamente pentru asistența perioperatorie:

 anestezice generale și hipnotice medicamente pentru tratarea patologiei concomitente antibiotice şi alte preparate antibacteriene analgetice şi H1- antiihistaminice (Sol. metamizolum 50%, Sol. defenhidraminum 1%, ketaprofenum etc.)• alcool etilic.• iodonat.• tifon şi bumbac.• emplastru.• mănuşi de cauciuc pentru personalul medical |
|  |  |

**E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nr** | **Scopul** | **Indicatorul** | **Metoda de calculare a indicatorului** |
| **Numărător** | **Numitor** |
| 1. | A implementa obligatoriu depistarea precoce și screening-ul CGM în baza Programului Naţional de control al cancerului pe anii 2016-2015.  | 1.1. Ponderea femeilor (18 ani şi mai mult) supuse exminării clinice anuale a glandei mamare cu indicaţia rezultatelor în fişa ambulatoriu, pe parcursul unui an.(în %) | Numărul femeilor (18 ani şi mai mult), supuse exminării clinice anuale glandei mamare cu indicaţia rezultatelor în fişa ambulatorie, pe parcursul ultimului an x 100. | Numărul total de feme (18 ani şi mai mult), care se află la evidenţa medicului de familie, pe parcursul ultimului an. |
|  |  | 1.2. Ponderea femeilor (18 ani şi mai mult) cu risc genetic supuse examinării clinice a glandei mamare de două ori pe an cu indicaţia rezultatelor în fişa ambulatorie, pe parcursul unui an.(în %) | Numărul femeilor (18 ani şi mai mult) cu risc genetic, supuse examinării clinice a glandei mamare de 2 ori pe an cu indicaţia rezultatelor în fişa ambulatorie, pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de femei (18 ani şi mai mult), cu risc genetic, care se află la evidenţa medicului de familie, pe parcursul ultimului an |
| 2. | A implementa examinarea USG a glandelor mamare începând cu vârsta de18 ani la toate femeile - anual.  | 2.1. Ponderea femeilor supuse USG anuale a glandei mamare pe parcursul unui an.(în %) | Numărul femeilor de 18 ani și mai mult, supuse examinării USG anuale a glandei mamare, pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de femei, care se află la evidenţa medicului de familie, pe parcursul ultimului an. |
| 3. | A implementa examinarea mamografică a GM la femeile după 35 de ani (la depistarea patologiei localizate în GM). | 3.1. Ponderea femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile după 35 de ani (la depistarea patologiei localizate a GM) .(în %) | Rata femeilor de 35 de ani și m.m. supuse examinării mamografice a GM în legătură cu patologia localizată în GM, pe parcursul ultimului an x 100. | Numărul total de femei  de 35 de ani și m.m. care se află la evidenţa medicului de familie, pe parcursul ultimului an. |
| 4. | A implementa screening-ul mamografic al glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani). | 4.1. Ponderea femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani) (în %) | Rata femeilor supuse examinării mamografice a glandelor mamare la femeile cu vârsta de 50-70 ani (cu interval de 2 ani) x 100  | Numărul total de femei  de 50-70 de ani de ani, care se află la evidenţa medicului de familie din localitatea unde se va petrece screening-ul pe parcursul ultimului an. |
| 5. | A spori rata pacientelor cu stadii precoce ale CGM (T0- 2 N0M0) | 4.1. Ponderea pacientelor cu stadii precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN „Maladii benigne ale glandei mamare", pe parcursul ultimului an..(în %) | Numărul pacientelor cu forme precoce ale CGM depistate conform recomandărilor PCN „Maladii benigne ale glandei mamare", pe parcursul ultimului an x 100. | Numărul total de paciente cu forme precoce ale CGM care se află la evidenţa medicului oncolog pe parcursul ultimului an. |
| 6. | A micșora rata pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare". | 5.1. Ponderea pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" pe parcursul unui an.(în %) | Numărul pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" pe parcursul unui an x 100. | Numărul total pacientelor cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" pe parcursul unui an. |
| 7. | A spori numărul pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" | Ponderea pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" pe parcursul ultimului an.(în %) | Numărul pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN „Cancerul glandei mamare" pe parcursul ultimului an x 100. | Numărul total pacientelor supuse tratamentului radical conform prevederilor PCN„Cancerul glandei mamare" pe parcursul ultimului an x 100. |

**ANEXE**

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

**Introducere**

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

**Informațiile pentru pacienta cu CGM sunt:**

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

**Asistenţa medicală de care trebuie să beneficieze pacienta cu cancer mamar**

Tratamentul şi asistenţa medicală de care trebuie să beneficieze pacienta trebuie să fie în volum deplin.

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

 Cancerul glandei mamare este о tumoră malignă şi întârzierea în tratament poate să vă complice situaţia, deoarece în acest timp tumora va creşte. Diagnosticul de CGM nu este fatal. Rezultatele tratamentului depind de extinderea tumorii, însa foarte mult depind şi de faptul cât de minuţios veţi îndeplini indicaţiile medicilor.

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

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

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

 Tratamentul chirurgical e principala metodă de tratament, deoarece se înlătura tumora malignă şi ganglionii limfatici regionali care por fi afectați de cancer. Tipul intervenţiei chirurgicale depinde de extinderea tumorii, localizarea în glanda mamară şi de alte particularităţi ale tumorii şi organismului.

 În CGM se efectuează 2 tipuri de intervenţii chirurgicale: înlăturarea unei părţi a glandei mamare cu ganglionii limfatici regionali - aşa numita operaţie organomenajantă sau înlăturarea totală a glandei mamare cu ganglionii limfatici regionali - mastectomia. Medicul va lămuri care tip de operaţie vă este indicat şi din ce cauză. Durata pregătirii preoperatorii depinde de particularităţile organismului. Trauma psihologică după înlăturarea glandei mamare se poate diminua prin endoprotezarea glandei mamare înlăturate, utilizând un implant chiar în timpul intervenţiei chirurgicale sau peste un timp oarecare.

În perioada postoperatorie medicul va indica când şi ce volum de mişcări e necesar de efectuat cu braţul corespunzător pentru restabilirea funcţiei acestuia. In cazuri necesare se indică masaj al braţului, magnetoterapia şi alte masuri de recuperare.

 Deseori tratamentul CGM nu se finisează cu intervenţia chirurgicală, urmează cure de chimioterapie, hormonoterapie sau /şi radioterapie. Numărul seriilor de PCT va fi determinat de particularităţile tumorii și a organismului.

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

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

 Chimioterapia şi radioterapia se pot efectua în condiţii de staţionar sau ambulator. Medicul va indica aceasta în funcţie de starea generală, de rezultatele analizelor, de particularităţile tumorii, etc.

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

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

 Atât nainte de a iniția tratamentul, pe parcursul acestuia, cât după finisarea lui, pot apărea diverse întrebări şi momente necunoscute de dumneavoastră pe care ați dori să le precizaţi:

* când e necesar de început tratamentul?
* puteţi oare amâna pe un timp tratamentul şi care vor fi consecinţele?
* care e programul de tratament: ce metode include şi în ce ordine se vor aplica acestea?
* care pot fi efectele adverse în timpul şi 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 viaţă în timpul tratamentului şi după finisarea acestuia?
* de ce trebuie să renunţăm la folosirea băuturilor alcoolice şi la fumat ?
* va afecta tratamentul viaţa sexuală?
* care poate fi regimul de viaţă după tratament?
* vă puteţi întoarce la locul dumneavoastră de lucru după finisarea tratamentului?
* care va fi regimul de monitorizare a dumneavoastră după tratament?
* unde vor fi efectuate investigaţiile de control?
* Puteţi discuta cu medicul orice altă problemă apărută în cadrul tratamentului.

***Anexa nr 2.***

**FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU**

**PROTOCOLUL CLINIC NAŢIONAL „CANCERUL GLANDEI MAMARE”**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***Domeniul Prompt*** | ***Definiţii, Note*** |
| **1** | Denumirea instituției evaluată prin audit |  |
| **2** | Persoana responsabilă de completarea fişei | Nume, Prenume, telefon de contact |
| **3** | Numărul fişei medicale |  |
| **4** | Data de naştere a pacientului | DD – LL – AAAA sau Necunoscută =9 |
| **5** | Mediul de reşediţă | 0 – urban, 1 – rural, 9 – nu se ştie |
| **6** | Sexul  | Masculin – 1, feminin - 2 |
| **7** | Numele medicului curant |  |
| **INTERNAREA** |
| 8 | Instituţia medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar | AMP - 1; AMU - 2; secţia consultativă - 3; instituţie medicală privată - 4; staţionar - 6; secţia internare - 7; alte instituţii - 8; necunoscut - 9 |
| 9 | Numarul internărilor  | primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6 ; |
| 10 | Data şi ora internării în spital | data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9 |
| 11 | Durata internării în spital (zile) | număr de zile; necunoscut -9 |
| 12 | Transferul in alte secţii | nu -0; da -1; nu a fost necesar -5; necunoscut - 9 terapie intensivă - 2; alte secţii - 3  |
| 13 | Respectarea criteriilor de internare | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9  |
| **DIAGNOSTICUL** |
| 14 | Stadiul CGM la internare | St.0 - 2; St.I - 3; St.II - 4; St. - III; St. IV - 6; necunoscut - 9  |
| 15 | Efectuarea metodelor de verificare morfologică a CGM  | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;  |
| 16 | Efectuaraea metodelor pentru determinarea extinderii CBP | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;  |
| 17 | Efectuarea metodelor de determinare a particularităţilor organismului | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;  |
| 18 | Cosultaţiile de alţi specialişti | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;  |
| 19 | Investigaţii indicate de către alţi specialisti |  nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9 |
| **ISTORICUL MEDICAL AL PACIENŢILOR**   |
| 20 | Modul prin care s-a stabilit diagnoza | adresare directă - 2; screening - 3; centrul consultativ-4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9  |
| 21 | Efectuarea profilaxie primare şi secundare | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 22 | Etapa stabilirii diagnosticului | precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9 |
| 23 | Face parte pacienta din grupul de risc | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 24 | Managementul starilor de urgenţă  | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9  |
| 25 | Maladii concomitente inregistrate | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| **TRATAMENTUL**   |
| 26 | Unde a fost iniţiat tratamentul | AMP - 2; secţia consultativă - 3; staţionar - 4; instituţie medicală privată - 6; alte instituţii -7; necunoscut - 9 |
| 27 | Tratamentul etiopatogenetic  | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 chirurgical - 2; chimioterapie - 3; radioterapie - 4 |
| 28 | Tratamentul simptomatic | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 29 | Complicaţii înregistrate | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 30 | Efecte adverse înregistrate | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 31 | Respectarea criteriilor de monitorizare clinică  | nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9  |
| 32 | Rezultatele tratamentului | vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4; complicaţii - 6; necunoscut - 9  |
| 33 | Efectuarea măsurilor de reabilitare | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 |
| 34 | Respectarea criteriilor de externare  | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientei/lui - 3; consilierea rudelor - 4  |
| 35 | Supravegherea pacientei/lui | nu - 0; da - 1; necunoscut - 9: medical AMP- 2; oncologul raional - 3; institul oncologic - 4 |
| 36 | Data externării/transferului sau decesului | data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9  |
| data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9 |

***Anexa 3***

**CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE**

**A GRADELOR DE RECOMANDARE**

**Nivelul de dovadă ştiinţifică şi gradul de recomandare**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Nivelul de dovadă*** | ***Caracterizarea dovezilor*** |
| **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 cohorta prospective |
| **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 funcţie de nivelul lor de dovadă ştiinţifică.

Gradul de recomandare nu are întotdeauna o legătură directă lineară cu nivelul de evidenţă ştiinţifică datorită diferenţelor metodologice sau a unor limitări de ordin ştiinţific. Astfel, o dovadă ştiinţifică mare, nu întotdeauna poate fi transpusă direct în activitatea practică, iar absenţa unui nivel înalt de dovadă nu se opune *gradului A* de recomandare, în cazul când există o experienţă clinică mare şi un consens al experţilor, fapt care trebuie menţionat în text.

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

***Anexa 4***

**TEHNICA AUTOCONTROLULUI GLANDELOR MAMARE**



**Autocontrolul (autoexaminarea**) presupune autocontrolul sânilor de catre fiecare femeie la orice vârstă și include inspecţia şi palparea sânilor.

**Inspectia** se face privind ambii sâni intr-o oglinda mare din fată şi 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 modificari ale pielii (ingroșarea, hiperemia, unbilicarea, etc.,) sau a mameloanelor (retracţia, edemul, eroziuni, eliminări, etc.).

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

Autoexaminarea sânilor se face lunar, a 5-7 zi dupa menstruaţie, cand sânii nu mai sunt durerosi si tumefiaţi, asfel încât să nu creieze disconfort. Atunci când femeia nu mai are menstruaţie (în menopauză), este preferabil de ales o zi din lună (ex: ziua de naştere), care sa fie usor de ţinut minte. Modalitatea de efectuare a autoexaminarii este bine sa fie demonstrate si explicată de medicul de familie sau de un medic ginecolog cu ocazia primului consult. Femeile trebuie instruite şi informate în această tehnică. Mai multe studii sugerează că femeile care îşi autoexaminează atent și regulat sânii pot depista tumori de dimensiuni chiar până la 1 cm. Problema majoră a autoexaminării ca metodă de depistare precoce este aceiea, că autoexaminarea este practicată corect foarte rar. Instruirea în vederea autoexaminării trebui să prevadă aceste obstacole şi 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 şi vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii corecte şi a timpului suficient alocat acestei examenări.

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

**BIBLIOGRAFIA**

* 1. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28: 232-239.
	2. Baselga, J., Im, S.-A., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 904–916
	3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2015;353: 1784-1792.
	4. Bradshaw, S.H., Pidutti, D., Gravel, D.H., Song, X., Marginean, E.C., and Robertson, S.J. Predicting OncoDx recurrence scores with immunohistochemical markers. Appl Immunohistochem Mol Morphol: AIMM. 2013; 21: 490–49
	5. Breast Surgeons (ASBrS) MasterySM database following the SSO-ASTRO “No Ink on Tumor” guidelines. Ann Surg Oncol. 2017;24(1):52–8. doi: 10.1245/s10434-016-5516-5.
	6. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. J Natl Cancer Inst. 2014;106: djt465.
	7. Cameron D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017;389(10075):1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
	8. Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., André, F., Barrios, C.H. et al. 3rd ESO–*ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3).* Ann Oncol. 2017; 28: 16–33
	9. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. Oncologist. 2015;20: 474-482.
	10. De la Cruz, et al. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. Ann Surg Oncol. 2015;22(10):3241–9. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
	11. Di Leo, A., Seok Lee, K., Ciruelos, E, Lønning, P., Janni, W., O’Regan, R. et al. BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2–, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. (abstract S4–07)Clin Cancer Res. 2017; 77
	12. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. Oncologist. 2014;19: 805-813.
	13. Drukker, C.A., Bueno-de-Mesquita, J.M., Retel, V.P., van Harten, W.H., van Tinteren, H., Wesseling, J. et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. Int J Cancer. 2013; 133: 929–936
	14. Ellis, M.J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., Dewar, J.A., Jasiówka, M., et al. *Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II first study*. J Clin Oncol. 2015; 33: 3781–3787
	15. Feliciano Y. Do calcifications seen on mammography after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised. Ann Surg Oncol. 2017.
	16. Finn, R.S., Crown, J., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I., Kulyk, S.O. et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). (abstract 1001)J Clin Oncol. 2017; 35
	17. Finn, R.S., Martin, M., Rugo, H.S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K. et al. Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 1925–1936
	18. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer – Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67: 290-303.
	19. Gnant M, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;386(9992):433–43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
	20. Hadji P, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann Oncol. 2016;27(3):379–90. doi: 10.1093/annonc/mdv617.
	21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. https://seer.cancer.gov/csr/1975\_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017.
	22. Kornblum, N.S., Manola, J., Klein, P., Ramaswamy, B., Brufsky, A., Stella, P.J. et al. PrECOG 0102: a randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in post-menopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy. (abstract S1–02) Clin Cancer Res. 2017;
	23. Krop, I.E., Mayer, I.A., Ganju, V., Dickler, M., Johnston, S., Morales, S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 811–821)
	24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317: 2402-2416.
	25. Leonardi MC, et al. From technological advances to biological understanding: The main steps toward high-precision RT in breast cancer. Breast. 2016. pp. 213–22.
	26. Lyman GH, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update summary. J Clin Oncol. 2016;13(3):196–8.
	27. Manning, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. Br J Surg. 2015;102(11):1354–9
	28. Mavroudis, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG) Ann Oncol. 2015;26(7):1333–40.
	29. Morrow M, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. Pract Radiat Oncol. 2016;6(5):287–95.
	30. Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. JAMA Surg. 2017.
	31. Radosa, et al. Evaluation of local and distant recurrence patterns in patients with triple-negative breast cancer according to age. Ann Surg Oncol. 2017;24(3):698–704.
	32. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018 ;356: 1670-1674.
	33. Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, AmericanSociety for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. Pract Radiat Oncol. 2016;6(6):e219–34. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.009.
	34. Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. Am J Epidemiol. 2016;184: 884-893.
	35. Roberts MC, Wheeler SB, Reeder-Hayes K. Racial/Ethnic and socioeconomic disparities in endocrine therapy adherence in breast cancer: a systematic review. Amer J Public Health. 2015;105 Suppl 3:e4-e15.
	36. Rugo, H.S., Rumble, R.B., Macrae, E., Barton, D.L., Connolly, H.K., Dickler, M.N. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. J Clin Oncol. 2016; 34: 3069–3103
	37. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. Health Technol Assess (Winchester, England). 2016;20:xxiii-xxix, 1–201
	38. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 13 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov 2016; 1969-2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
	39. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012;131: 159-167.
	40. Toesca, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: feasibility and safety study. Breast. 2017; 31:51–6. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.009
	41. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016;34: 1460-1468.
	42. Turner, N.C., Neven, P., Loibl, S., and Andre, F. *Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer.* Lancet. 2017; 389: 2403–2414

*US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status*. J Natl Cancer Inst. 2014.