

Anexa 15

Cancerul mamar**Cuprins**

- 1 Introducere**
- 2 Scop**
- 3 Metodologie de elaborare**
 - 3.1 Etapele procesului de elaborare
 - 3.2 Principii
 - 3.3 Data reviziei
- 4 Structură**
- 5 Evaluare și diagnostic**
 - 5.1 Bilanț pre-terapeutic și stadializare
 - 5.2 Categoriile terapeutice de cancer mamar
 - 5.2.1 *Cancerul mamar operabil*
 - 5.2.2 *Cancerul mamar inoperabil*
 - 5.2.3 *Cancerul mamar metastazat sau recidivat*
- 6 Conduită**
 - 6.1 Strategii și mijloace terapeutice
 - 6.1.1 *Categoria cancerelor mamare operabile*
 - 6.1.1.1 *Tratamente loco-regionale*
 - 6.1.1.1.1 *Tratamentul chirurgical conservator*
 - 6.1.1.1.2 *Indicațiile radioterapiei post-tratament conservator*
 - 6.1.1.1.3 *Mastectomia radicală modificată*
 - 6.1.1.1.4 *Indicațiile radioterapiei post-mastectomie radicală modificată*
 - 6.1.1.1.5 *Carcinomul ductal in situ (CDIS)*
 - 6.1.1.1.6 *Carcinomul lobular in situ (CLIS)*
 - 6.1.1.2 *Tratamente sistemice*
 - 6.1.1.2.1 *Tratamentul citostatic/Polichimioterapie*
 - 6.1.1.2.2 *Hormonoterapie*
 - 6.1.2 *Categoria cancerelor mamare inoperabile*
 - 6.1.3 *Categoria cancerelor mamare metastazate sau recidivate*
 - 6.1.3.1 *Principii de tratament*
 - 6.1.3.2 *Tratamentul sistemic al bolii metastatice*
 - 6.1.3.2.1 *Pentru cazurile cu RE/RP pozitivi, determinări secundare numai osoase/țesuturi moi sau determinări secundare viscerale asimptomatice*
 - 6.1.3.2.2 *Pentru cazurile cu RE/RP negativi, determinări secundare viscerale simptomatice sau hormono-refractare*
 - 6.2 *Cancerul mamar în timpul sarcinii și în postpartum*
 - 6.2.1 *Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului I*
 - 6.2.2 *Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II și III de sarcină*
 - 6.3 *Sarcina după cancer mamar*
 - 6.4 *Cancerul mamar ocult cu debut axilar*
 - 6.5 *Boala Paget a sânului*
- 7 Urmărire și monitorizare**
- 8 Aspecte administrative**
- 9 Bibliografie**
- Anexe**
 - 15.1 *Grade de recomandare și nivele ale dovezilor*
 - 15.2 *Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân*
 - 15.3 *Tabele*

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

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

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

Tabel IV: Indicațiile chimioterapiei pentru cazurile N₀

Tabel V: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Tabel VI: Tratamentul hormonal

Tabel VII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonali negativi

Tabel VIII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonali pozitivi

Tabel IX: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali negativi

Tabel X: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali pozitivi

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfonați

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

Tabel XIII: Gradingul tumoral

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar și menționate în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțelor clinice individuale, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic și financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populație și al Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gh. Peltecu, președinte

Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. V. Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. F. Stamatian, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor

Dr. Laura Giurcăneanu

Membri

Profesor Dr. Dimitrie Nanu

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Dr. Victor Preda

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Viorica Nagy

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Abrevieri

A	Doxorubicinum
AC	Cură cu Doxorubicinum și Ciclofosfamidum
ACE	Antigen carcinoembrionar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
C	Ciclofosfamidum
CA 15-3	Antigen carcinoembrionar 15-3
cca	circa
CDIS	Carcinomul ductal in situ
CLIS	Carcinomul lobular in situ
cm	Centimetri
CMF	Cură cu Ciclofosfamidum, Methotrexatum, 5- Fluorouracilum
CMT	Chimioterapie
cTNM	Stadializare clinică TNM
DT	Doza totală
E	Epirubicinum
E(A)	Epirubicinum sau (Doxorubicinum)
EC	Cură cu Epirubicinum și Ciclofosfamidum
ECOG	Eastern cooperative oncology group (Grupul Estic de cooperare oncologică)
FAC	Cură cu 5- Fluorouracilum și Doxorubicinum
FDA	Food and Drug Agency (Agenția Americană pentru controlul alimentelor și medicamentelor)
FEC	Cură cu 5- Fluorouracilum, Epirubicinum, Doxorubicinum
ggl	Ganglion(i)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (Hormon eliberator de gonadotropine)
Gy	Gray
HE	Hematoxilineozină
HER2/neu	Oncogena cunoscută și sub denumirea de NEU, ERBB-2, HER-2, HER2, și c-erb-B2
IHC	Imunohistochimie
i.v.	Intravenos
Kg	Kilogram

LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormon eliberator de hormon luteinizant)
mg	Miligrame
mic	Microinvazie
min	Minute
mm	Milimetri
mol	Moleculare
MRM	Mastectomie radicală modificată
MS	Mastectomie simplă
MSRE	Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici
Nr.	număr
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite
PCT	Polichimioterapie
p.o.	Per os
pTNM	Stadializare histopatologică (postterapeutică) TNM
RE	Receptori estrogenici
RP	Receptori progesteronici
RT	Radioterapie
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polimerase Chain Reaction (Reacția de Polimerizare în lanț a Revers Transcriptazei)
s.c.	Subcutanat
TNM	Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)

1 INTRODUCERE

Cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă la femei în țara noastră, cu aproximativ 6.660 cazuri noi și 3.000 decese în anul 2001. Aceste cifre reprezintă o incidență 58/100.000 și o mortalitate 26/100.000 în populația feminină. Tendința incidenței este de continuă creștere, fără modificarea mortalității, care se menține constantă în ultimii 20 ani la cca. 60-70%.⁽¹⁾

Ca specific pentru România, menționăm predominanța stadiilor avansate III-IV, procentajul scăzut al formelor noninvazive și al stadiilor I-II, numărul mic de laboratoare de anatomie patologică, personalul insuficient al acestora și accesibilitatea redusă la radioterapie.

Cancerul mamar este vindecabil în proporții importante în stadiile inițiale și poate fi ameliorat frecvent și pe lungă durată în stadiile avansate.

Conduita terapeutică este condiționată de stadiul bolii, vârsta bolnavei, statusul menopauzal și prezența receptorilor hormonal. ⁽²⁾

Ghidul clinic pentru cancerul mamar este conceput la nivel național.

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema cancerului mamar precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectată de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi științifice, de tărie a afirmațiilor, și a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului mamar pentru a crește numărul cazurilor de cancer depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul mamar se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicina de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului de sân.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost alocate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale

ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie – 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenției pentru Cooperare și Dezvoltare a Guvernului Elvețian (SDC) și a Fondului ONU pentru Populație (UNFPA). Participanții la Întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema „Cancerul mamar” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare și diagnostic
- Conduită
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Bilanț pre-terapeutic și stadializare

Standard	Medicul trebuie să indice ca primă etapă în abordarea cancerului mamar confirmarea diagnosticului de malignitate al unei tumori mamare.	B
Argumentare	După confirmarea diagnosticului de malignitate, devine posibilă realizarea următoarelor etape de tratament, iar tratamentele alternative pot fi discutate cu pacienta. ^(1, 2)	III
>Standard	Medicul trebuie să indice ca suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân să fie confirmată prin una din următoarele metode: <ul style="list-style-type: none"> - citologic prin: puncție cu ac fin - histopatologic prin: <ul style="list-style-type: none"> - biopsie deschisă (incizională) sau - ac tru-cut 	B
Argumentare	Evaluarea diagnostică ideală se va baza pe metode minim invazive. Puncția aspirativă cu ac fin și puncția biopsie cu ac gros se pot efectua rapid, fiind frecvent disponibile pentru a fi folosite chiar de la prima examinare a pacientei. ⁽²⁻¹¹⁾	IIIb
>>Opțiune	În suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân medicul poate practica puncția/biopsia din tumoră sau din ganglioni.	B
Argumentare	Puncția/biopsia pot fi folosite și în cazul pacientelor ce prezintă ganglioni axilari palpabili. ^(1-3, 8-11)	IIIb
>Opțiune	În cazul în care formațiunea tumorală îndeplinește caracterele clinice și paraclinice de malignitate, medicul poate începe tratamentul chirurgical fără confirmarea preoperatorie (citologică sau histopatologică) a diagnosticului de cancer de sân.	B
Argumentare	În cazul în care chirurgia este prima secvență terapeutică, informația adusă de examenul histopatologic al piesei de exereză completează stadializarea clinică (cTNM) și apoi pe cea histopatologică (pTNM). ^(1, 2)	III
>>Standard	În cazul în care tratamentul cancerului de sân începe cu etapa chirurgicală, medicul trebuie să efectueze o biopsie excizională extemporanee intra-operatorie.	B
Argumentare	Biopsia excizională extemporanee intraoperatorie va constitui etapa diagnostică în aceste cazuri. ^(12, 13)	III
>>>Standard	În cazul în care există incertitudini în legătură cu malignitatea piesei de biopsie extemporanee, medicul trebuie să limiteze intervenția la excizia locală a tumorii.	B
Argumentare	Este preferabil ca în lipsa unui diagnostic cert de malignitate să se limiteze amploarea intervenției chirurgicale pentru scăderea morbidității postoperatorii. ⁽¹⁾	III
>>>Standard	Medicul trebuie să își modifice atitudinea terapeutică ulterioară postoperatorie, în funcție de diagnosticul definitiv obținut după prelucrarea la parafină a piesei extirpate.	B
Argumentare	Completarea intervenției chirurgicale (limfadenectomie axilară) în cazul confirmării diagnosticului de malignitate poate fi efectuată cu succes într-un timp ulterior. ⁽¹⁴⁾	III
>>>>Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca biopsiile efectuate în afara serviciilor cu personal acreditat în oncologie, să fie reevaluate în centre oncologice de referință.	E
Argumentare	Doar în cazul unui diagnostic cert de malignitate se poate aplica un procedeu chirurgical extensiv sau chimioterapeutic. Rapoartele ratei rezultatelor fals pozitive în cazul anatomopatologilor cu experiență variază între 0-0,4%. ^(14, 15)	

>>>Standard	Medicul trebuie să solicite post-operator, medicului anatomopatolog precizarea expresiei receptorilor hormonal estrogenici și progesteronici.	A
Argumentare	Determinarea nivelelor receptorilor hormonal permite o mai bună selectare a pacientelor cu tumori hormonosensibile. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾	Ib
Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanțul pre-terapeutic să cuprindă ca investigații minime obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> - examen clinic al sânilor - examinare mamografică bilaterală, față și profil sau examinare ecografică bilaterală mamară - examen citologic/biopsic al tumorii mamare suspecte - radioscopia pulmonară - ecografie hepatică - analize de laborator <ul style="list-style-type: none"> - hemoleucograma - fosfataza alcalină 	B
Argumentare	Aceste investigații pot încadra pacienta în diferite stadii de boală. ⁽¹⁹⁻²⁸⁾	III
Opțiune	Medicul poate să indice și alte investigații precum: <ul style="list-style-type: none"> - radiografii osoase - scintigrafie osoasă - tomografie computerizată (torace, abdomen, cutie craniană, etc.) - orice altă investigație justificată de simptomatologia bolnavei <p>în următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - în prezența unui sindrom biochimic sau/și clinic sugestiv pentru metastaze la distanță, în stadiile I și II - în stadiile avansate loco-regional 	B
Argumentare	Prezența metastazelor la distanță modifică planul terapeutic chiar și în cazuri aparent încadrabile în stadii incipiente local. ⁽¹⁹⁻²⁸⁾	III
5.2 Categoriile terapeutice de cancer mamar		
5.2.1 Cancerul mamar operabil		
Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar operabil leziunile din stadiile 0, I, IIA, IIB, IIIA (T ₃ N ₁) și IIIC (T ₁₋₃ N _{3a-b}).	B
Argumentare	Conduita terapeutică este condiționată de stadiul bolii. ^(19-21, 26)	IIB
>Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar operabil.	B
Argumentare	Tratamentul cancerului mamar operabil are două obiective: controlul local și controlul la distanță al bolii. ⁽²⁶⁾	III
>>Standard	Medicul trebuie să indice ca secvența terapeutică inițială să fie cea chirurgicală, cu precizarea conduitei ulterioare în funcție de informațiile histopatologice postoperatorii.	B
Argumentare	Tratamentul locoregional este o primă condiție pentru obținerea vindecării. ⁽²⁹⁻³¹⁾	IIa

5.2.2 Cancerul mamar inoperabil

Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar inoperabil leziunile stadializate IIIA (T ₀₋₃ N ₂), IIIB (T ₄ N ₀₋₂) și IIIC (T ₀₋₃ N _{3c}).	B
Argumentare	Aceste categorii reprezintă forme avansate ale cancerului mamar. ^(26, 32)	IIb
>Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar inoperabil.	B
Argumentare	Chiar și în cazurile avansate, obiectivul terapeutic poate fi vindecarea prin răspuns favorabil la terapia sistemică, urmat de remisie clinică și histopatologică. ⁽³³⁻⁴⁰⁾	III
>>Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele cuprinse în categoria cancerului mamar inoperabil către serviciul oncologic, pentru tratament sistemic inițial.	B
Argumentare	Tratamentul sistemic are ca obiectiv scăderea dimensiunii tumorale și controlul metastazelor (regionale și/sau la distanță). ⁽⁴¹⁻⁴³⁾	III
>>>Standard	În cazul unui răspuns favorabil la tratamentul sistemic, medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ulterior.	B
Argumentare	Tratamentul chirurgical are rolul de a îndepărta posibilele puncte de plecare pentru metastaze dintr-o leziune reziduală. ^(46, 53, 58)	IIb
>>>>Opțiune	Medicul poate practica un tratament conservator sau o mastectomie radicală modificată.	B
Argumentare	Prognosticul este asemănător în cazul ambelor proceduri chirurgicale. ^(49, 50)	IIa
>>>>Standard	Post-operator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie este indicată deoarece ameliorează controlul local și supraviețuirea pacienților. ^(46-48, 56)	IIb
>>>Standard	În cazul unui răspuns nefavorabil la tratamentul sistemic (citostatic sau hormonal), medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (DT = 50Gy) în continuarea tratamentului sistemic.	B
Argumentare	Aplicarea tratamentului chirurgical în cazurile avansate ce nu răspund la tratament sistemic, nu se poate efectua, radioterapia fiind tratamentul ales. ^(44, 45)	III
>>>>Standard	În cazul unui răspuns favorabil la radioterapie, medicul trebuie să indice mastectomia radicală modificată (MRM).	B
Argumentare	MRM se va practica pentru obținerea unui control bun locoregional. ^(53, 54)	IIb
>>Standard	În cazul în care răspunsul la radioterapie nu este suficient de favorabil pentru a practica intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru continuarea radioterapiei până la DT = 70 Gy.	B
Argumentare	Există tumori mamare care răspund doar la doze mai mari de radiații. ⁽⁵⁰⁾	III

5.2.3 Cancerul mamar metastazat sau recidivat

Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar metastazat sau recidivat: <ul style="list-style-type: none"> – stadiile IV (M+) – cazurile recidivate loco-regional după tratamente anterioare – cazurile recidivate la distanță după tratamente anterioare 	B
-----------------	---	----------

Argumentare	Cazurile de cancer mamar metastazat sau cu recidivă locoregională sau la distanță constituie o categorie aparte prin prognosticul nefavorabil. ⁽³²⁾	III
>Standard	Medicul trebuie să stabilească paliția drept obiectiv terapeutic în cazul cancerul mamar metastazat sau recidivat.	B
Argumentare	În cazurile de cancer metastazat sau recidivat obținerea unui control al bolii este practic imposibilă dar trebuie asigurată o calitate acceptabilă a vieții. ^(60, 61)	III
>Opțiune	Medicul poate să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul pacientelor cu recidivă locoregională (sân, perete toracic, ganglioni axilari).	B
Argumentare	Există o minoritate de paciente, mai ales între cele cu recidivă locoregională, la care obiectivul terapeutic este vindecarea. În aceste cazuri secvența terapeutică inițială poate fi sistemică (polichimioterapia) sau iradiantă, aceasta din urmă precedată sau nu de o excizia chirurgicală a recidivelor locoregionale. ^(62, 63)	III

6 CONDUITĂ

6.1 Strategii și mijloace terapeutice

6.1.1 Categoria cancerelor mamare operabile

6.1.1.1 Tratamente loco-regionale

Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ca prima secvență a terapiei.	B
Argumentare	Calitatea tratamentului locoregional este o primă condiție pentru obținerea vindecării. ⁽¹⁻³⁾	IIa
>Opțiune	Medicul poate practica tratamentul conservator sau mastectomia radicală modificată, funcție de opțiunea pacientei.	B
Argumentare	Chirurgia conservatoare și mastectomia radicală modificată au valoare egală în ceea ce privește supraviețuirea, controlul local fiind inferior cu circa 8-10% în cazul tratamentului conservator. ⁽⁴⁾	IIb
	6.1.1.1.1 Tratamentul chirurgical conservator	
Recomandare	În cazul pacientelor care doresc un tratament conservator, însă acesta nu poate fi efectuat cu rezultat cosmetic bun, din cauza unui raport nefavorabil tumoră/sân (tumoră mare, sân mic), se recomandă medicului să indice tratamentul sistemic inițial (citostatic) neo-adjuvant.	B
Argumentare	Alegerea tipului de tratament local depinde de localizarea și dimensiunile tumorii primare, mărimea sânelui și de dorința pacientei de a i se păstra sau nu sânelul. ⁽⁴⁻⁷⁾	IIb
>Standard	Medicul trebuie să nu indice mai mult de 4 serii de chimioterapie.	B
Argumentare	Remisia completă clinică și mamografică a tumorii face foarte dificilă practicarea unei intervenții conservatoare. ⁽⁸⁾	III
Standard	În cadrul chirurgiei conservatoare medicul trebuie să practice: <ul style="list-style-type: none"> – excizia locală largă a tumorii – verificarea marginilor de rezecție a tumorii – evidarea ganglionară a nivelelor axilare I și II 	B
Argumentare	Marginile de rezecție libere de tumoră reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local iar pentru stadializarea morfopatologică a axilei medicul anatomopatolog trebuie să examineze cel puțin ganglionii nivelului I. Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară și	IIa

este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicațiile absolute ale chirurgiei conservatoare.	B
Argumentare	<p>Contraindicațiile absolute sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - existența a două sau mai multe tumori situate în cadrane diferite - prezența de micro-calcificări difuze cu aspect malign - iradierea regiunii pectorale în antecedentele personale, la o doză care cumulată cu doza post-operatorie necesară de 50 Gy ar duce la o doză totală inacceptabilă (>70 Gy) - sarcina - existența unor margini pozitive, ale piesei de excizie locala largă, în situația în care o nouă excizie ar compromite rezultatul cosmetic al intervenției și apar din imposibilitatea obținerii unui control local adecvat sau datorită contraindicațiilor radioterapiei. ^(12-15, 19-24) 	IIb
Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare.	B
Argumentare	<p>Contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezența mai multor tumori macroscopice în același cadran al sânelui - prezența unor micro-calcificări cu semnificație incertă - existența unui sân mare, cu ptoză de gradul III la care reproductibilitatea poziției pe masa de iradiere și omogenitatea dozei nu pot fi asigurate - existența unei colagenoze (de tipul sclerodermiei sau a lupusului eritematos) <p>Radioterapia nu este lipsită de efecte secundare-alterează structura țesuturilor sânelui făcând mai dificil de interpretat o mamografie ulterioară și examinarea sânelui. Utilizarea ei excude posibilitatea iradierii ulterioare și conservarea sânelui în cazul dezvoltării unui cancer metacron. ^(17, 18)</p>	IIb
6.1.1.2 Indicațiile radioterapiei post-tratament conservator		
Standard	În toate cazurile în care se practică tratament conservator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia sânelui (DT = 50 Gy/5 săptămâni, cu supraimpresie de 16-18 Gy la nivelul patului tumoral).	A
Argumentare	Radioterapia postoperatorie la nivelul sânelui operat este o componentă obligatorie a tratamentului conservator. ⁽²⁵⁻²⁸⁾	Ia
Standard	În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul trebuie să indice și radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari.	B
Argumentare	Prezența metastazelor ganglionare reprezintă un factor prognostic negativ. ^(29, 30)	IIb
Opțiune	În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice și radioterapie externă a ganglionilor mamari interni.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie reduce semnificativ mortalitatea prin cancer mamar dar s-a constatat o creștere a mortalității cardiovasculare, ceea ce a făcut ca în final supraviețuirea bolnavelor iradiate să fie cu numai 1,2% mai mare decât la cele neiradiate. ^(29, 30, 34)	III
Opțiune	În cazul în care postoperator se constată între 1-3 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice și radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari și mamari interni.	B
Argumentare	<p>Iradierea ganglionilor supraclaviculari se recomandă atunci când este afectată și stația a doua ganglionară sau în caz de interesare ganglionară masivă.</p> <p>Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc. ⁽³²⁻³⁴⁾</p>	III

Standard	În cazul în care postoperator se constată ganglioni axilari negativi, medicul trebuie să indice și radioterapie externă a ganglionilor mamari interni doar dacă: <ul style="list-style-type: none"> - tumora are diametrul mai mare de 2 cm. - tumora este situată în cadrane interne sau central - sunt prezente semne clinice sau imagistice de invazie a ganglionilor mamari interni 	B
Argumentare	Radioterapia excesivă la nivelul ganglionilor mamari interni poate determina afectare cordului. Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc. ^{(30, 32-34).}	IIb
6.1.1.1.3 Mastectomia radicală modificată		
Standard	În mastectomia radicală modificată medicul trebuie să includă pe lângă excizia glandei mamare în totalitate și evidarea axilară de nivel I și II.	B
Argumentare	Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară și este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare. O axilă complet evidată, cu peste 10 ganglioni extirpați și sub 4 ganglioni invadați, fără interesarea stației a doua și fără extensie extracapsulară, nu va trebui iradiată. ^(35, 36)	IIb
Standard	Medicul trebuie să extirpe nivelul III ganglionar doar în cazul în care intra-operator se evidențiază adenomegalii sugestive pentru metastaze.	B
Argumentare	Linfadenectomia la nivelul stației a treia ganglionare este dificilă și implică riscuri mai mari (edemul brațului, anchiloză scapulo-humerală). ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾	III
6.1.1.1.4 Indicațiile radioterapiei post-mastectomie radicală modificată		
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (perete toracic) post-mastectomie radicală în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> - tumoră mai mare decât 5 cm - mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi - ganglion(i) axilar(i) pozitiv(i) dar cu efracție capsulară - margine de rezecție pozitivă - margine de rezecție la distanță mai mică de 1 mm față de tumoră 	A
Argumentare	Peretele toracic este locul cu cel mai mare risc de recidivă. Riscul de recidivă ganglionară regională variază cu diametrul tumorii primare, nr. Ggl. axilari pozitivi, și tipul disecției axilare folosite. Există dovezi clare ca RT postmastectomie radicală modificată nu reduce numai recidivă loco-regională, dar crește și intervalul liber de boală și supraviețuirea globală, chiar în condițiile CMT adjuvante sistemice. ⁽³⁷⁻⁴³⁾	Ib
Opțiune	Medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapie supraclaviculară post-mastectomie radicală în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> - minim un ganglion axilar pozitiv - ganglioni negativi dar tumoră cu diametrul mai mare de 5 cm. sau margini pozitive 	B
Argumentare	În cele mai multe studii, recidiva ggl axilară sau supraclaviculară este rară după limfadenectomia stațiilor I și II, când ggl. sunt negativi sau 1-3 pozitivi. ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾	IIb
Opțiune	Medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapie la nivelul ganglionilor mamari interni post-mastectomie radicală în cazul în care există minim un ganglion axilar pozitiv.	B
Argumentare	Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă și nu trebuie iradiați decât în cazul existenței unor factori de risc. ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾	III

6.1.1.1.5 Carcinomul ductal in situ (CDIS)		
Standard	În cazul carcinomului ductal in situ (CDIS) medicul trebuie să indice și să practice tratamentul chirurgical prin excizie locală largă mamară, fără limfadenectomie axilară.	B
Argumentare	Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus (sub 4%). ^(44, 48-53)	IIb
>Standard	Medicul trebuie să asigure obligatoriu la practicarea exciziei locale largi, margini de rezecție libere de tumoră.	B
Argumentare	Marginile de rezecție libere de tumoră reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local. ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾	III
>Standard	În cazul CDIS cu leziune nonpalpabilă, medicul trebuie să practice chirurgia conservatoare după reperarea preoperatorie a zonei suspecte imagistic cu fire metalice tip harpon.	B
Argumentare	Reperarea preoperatorie a zonei are o acuratețe mare (>90%), ajutând astfel la practicarea cu succes a intervenției chirurgicale conservatoare. ⁽⁴⁹⁾	III
>Standard	Medicul trebuie să indice asocierea radioterapiei mamare postoperatorii (în DT = 50 Gy pe o durată de 5 săptămâni)	B
Argumentare	Asocierea radioterapiei reduce riscul recurențelor locale. ⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾	IIb
>Standard	Medicul trebuie să nu indice radioterapia mamară postoperatorie în cazurile de carcinom ductal in situ (CDIS) cu tumoră unicentrică mai mică de 5 mm și grad G1.	B
Argumentare	În aceste cazuri riscul de recidivă locală este scăzut. ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾	III
Standard	Medicul trebuie să indice mastectomia (totală) simplă (MS) în următoarele situații:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - în cazurile de CDIS în care nu se poate ajunge la margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun - în cazul unor leziuni întinse pe două sau mai multe cadrane 	
Argumentare	Mastectomia este preferabilă în aceste cazuri pentru un control locoregional mai bun. ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾	IIa
6.1.1.1.6 Carcinomul lobular in situ (CLIS)		
Standard	În cazul unui carcinom lobular in situ (CLIS) medicul trebuie să indice:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - excizia locală largă fără limfadenectomie și - urmărirea postoperatorie 	
Argumentare	Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus. Urmărirea postoperatorie este necesară datorită riscului crescut de a dezvolta noi leziuni la nivelul aceleiași sân, contralateral sau la ambii săni. ⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾	III
Opțiune	Medicul poate recomanda și tratament cu Tamoxifenum pentru profilaxia carcinoamelor invazive.	B
Argumentare	CLIS reprezintă un risc crescut de a dezvolta ulterior un carcinom ductal invaziv. Riscul absolut de cancer de sân ipsilateral după CLIS este 17% după 5 ani. Tamoxifenum-ul reduce mult riscul apariției cancerului invaziv. ⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾	IIb
Standard	Post-operator în cazul CLIS, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie după intervenția chirurgicală conservatoare.	B

Argumentare	Radioterapia postoperatorie la nivelul sânului operat este o componentă obligatorie a tratamentului conservator. ^(68, 71-73)	III
>Recomandare	Se recomandă medicului să indice începerea radioterapiei postoperatorii imediat, atunci când plaga operatorie este cicatrizată.	E
Argumentare	Radioterapia poate încetini procesul de vindecare. ⁽⁶⁸⁾	
6.1.1.2 Tratamente sistemice		
<i>6.1.1.2.1 Tratamentul citostatic/Polichimioterapia</i>		
Standard	Medicul trebuie să solicite medicului anatomopatolog ca examenul histopatologic al piesei să specifice: <ul style="list-style-type: none"> – existența factorilor de risc pentru recidiva locală sau evoluție la distanță (vezi Tabel 1 anexa 4) – prezența sau absența receptorilor hormonal 	B
Argumentare	Necesitatea tratamentului adjuvant, chimioterapie sau hormonoterapie este indicată de rezultatul examenului histopatologic. ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾	III
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta pentru chimioterapie în toate cazurile în care există metastaze ganglionare axilare.	B
Argumentare	Cel mai puternic factor de prognostic este interesarea ganglionară: cu cât numărul ganglionilor invadați este mai mare, cu atât crește riscul de recidivă locoregională și de evoluție la distanță. ⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾	IIa
>Opțiune	Medicul poate indica diferite scheme de tratament citostatic în funcție de grupele de risc.	B
Argumentare	Vezi Tabel 2 - Anexa 4. ⁽⁷⁷⁾	III
>Opțiune	Medicul poate să îndrume pacienta pentru chimioterapie chiar dacă nu există metastaze ganglionare axilare, în funcție de grupul de risc în care se încadrează pacienta.	E
Argumentare	Pacientele cu ganglioni neafecțați (N ₀), deși cu prognostic net favorabil, vor avea totuși o incidență a recidivei la distanță de aproximativ 20%. ⁽⁸¹⁾	
>>Standard	Medicul trebuie să considere obligatorie chimioterapia în cazul pacientelor cu risc crescut.	B
Argumentare	Stabilirea conduitei terapeutice trebuie să se bazeze pe totalitatea factorilor prognostici și predictivi proprii cazului respectiv, identificați postoperator și preterapeutic. Factorii prognostici sunt caracteristici măsurabile ale pacientei, disponibili în momentul diagnosticului sau al intervenției chirurgicale, care în absența unui tratament adjuvant sunt asociați cu riscul de recidivă sau de deces, iar factorii predictivi sunt asociați cu răspunsul la diferite tratamente. Singurii factori prognostici și predictivi cu valoare unanim recunoscută de Conferința de consens asupra tratamentului adjuvant al cancerului mamar a Institutului Național de Sănătate al SUA sunt: vârsta, dimensiunile tumorii primare, statusul histologic al ganglionilor axilari, tipul histologic, gradul de malignitate și statusul receptorilor hormonal. Sunt considerate paciente cu risc crescut cele la care: <ul style="list-style-type: none"> – dimensiunea tumorii > 2 cm sau – receptorii hormonal sunt negativi sau – gradul histologic 2 (în prezența alor factori de risc) – sau 	IIb

	<ul style="list-style-type: none"> - gradul histologic 3 sau - vârsta < 35 de ani ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ 	
>>Opțiune	Medicul poate să nu indice chimioterapia în cazul pacientelor cu risc intermediar.	B
Argumentare	<p>Sunt considerate paciente cu risc intermediar cele la care:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dimensiunea tumorii 1-2 cm - receptori hormonali pozitivi - grad histologic 1-2 - vârsta 35-50 de ani ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ 	IIb
>>Standard	Medicul trebuie să nu indice chimioterapie în cazul pacientelor la care sunt prezenți toți cei patru factori de risc scăzut.	B
Argumentare	<p>Cei patru factori de risc scăzut sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dimensiunea tumorii <1 cm - receptori hormonali pozitivi - grad histologic 1 - vârsta >50 de ani ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ 	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi în următoarele condiții:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm - boală microinvazivă - tumoră cu dimensiunile cuprinse între 0,6-1 cm., G1, fără alți factori histologici negativi - tumora cu dimensiuni sub 1 cm, tip tubular, coloid 	
Argumentare	Dimensiunile reduse ale tumorii și gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală. ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾	III
>Opțiune	Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi în următoarele condiții:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - tumora cu dimensiunile cuprinse între 0,6-1cm., G 2-3, factori histologici negativi (invazie angiolimfatică, HER2/neu +++) - tumora cu dimensiuni sub 1-2,9 cm. tip tubular, coloid 	
Argumentare	Gradingul histologic este un factor prognostic important. ⁽⁸²⁻⁸⁶⁾	III
>Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori negativi în următoarele condiții:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm - boală microinvazivă - tumoră cu dimensiuni sub 1 cm. tip tubular, coloid 	
Argumentare	Dimensiunile reduse ale tumorii și gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală. ⁽⁸²⁻⁸⁶⁾	IIb
>Opțiune	Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi și receptori pozitivi dacă tumora are dimensiunile de 1-2,9 cm. și este de tip tubular, coloid.	B
Argumentare	Tipurile histologice tubular și coloid sunt considerate a fi mai puțin agresive. ⁽⁸²⁻⁸⁶⁾	III

6.1.1.2.2 <i>Hormonoterapia</i>		
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul hormonal în toate cazurile de cancer mamar cu receptori pozitivi.	A
Argumentare	Tratamentul hormonal în cazul paciențele diagnosticate cu tumori mamare cu receptori pozitivi are o eficiență semnificativă, obținându-se o scădere a progresiei bolii și o scădere a mortalității. ⁽⁸⁷⁻⁹²⁾	Ia
>Opțiune	În cazul pacientelor cu cancer mamar aflate în premenopauză medicul poate indica ablație ovariană urmată de tratament cu antiestrogeni (Tamoxifenum).	B
Argumentare	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, ablația ovariană elimină o sursă importantă de estrogeni endogeni. ⁽⁹⁵⁻⁹⁹⁾	Ila
>>Opțiune	În cazul pacientelor la care se practică ablația ovariană, medicul poate indica practicarea acesteia prin una din următoarele metode:	B
Argumentare	<ul style="list-style-type: none"> - chimică (analogi GnRH) - chirurgicală (clasică/laparoscopică) - radiologică Agoniștii de GnRH reprezintă o alternativă în cazul pacientelor ce nu acceptă intervenția chirurgicală, realizând o inhibare profundă a axului hipofizo-ovarian. Metoda radiologică de ablație a funcției ovariene se indică în cazuri excepționale. ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁵⁾	III
>Standard	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul trebuie să indice ca primă linie de tratament Tamoxifenum.	A
Argumentare	Tamoxifenum-ul inhibă creșterea celulelor tumorale mamare prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici. Eficiența sa a fost dovedită de numeroase studii clinice, rămânând prima opțiune de tratament. ⁽⁹³⁻⁹⁷⁾	Ia
>Opțiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul poate să indice ca primă linie de tratament inhibitorii de aromatază.	A
Argumentare	Inhibitorii de aromatază scad conversia periferică a testosteronului și androstendionului în estrioli și estronă, scăzând astfel nivelul estrogenilor circulanți, indiferent de originea lor (gonadală sau extragonadală). ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾	Ia
>Opțiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, sau care au ajuns în postmenopauză după un tratament de 5 ani cu Tamoxifenum, medicul poate să indice pacientei continuarea tratamentului pentru încă 5 ani cu un inhibitor de aromatază.	A
Argumentare	Celulele tumorale pot dezvolta fenomenul de rezistență secundară la Tamoxifenum, ceea ce poate necesita abordarea unei alte terapii hormonale. ⁽⁹³⁻⁹⁶⁾	Ia
6.1.2 <u>Categoria cancerelor mamare inoperabile</u>		
Standard	Medicul trebuie să indice ca secvența terapeutică inițială să fie chimioterapia.	B
Argumentare	Încadrarea pacientelor în stadiul cancerului mamar inoperabil implică necesitatea unui tratament sistemic inițial, el fiind considerat un stadiu avansat de boală. ⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾	Ilb
Opțiune	Medicul poate indica și hormonoterapie în funcție de statusul menopauzal și prezența receptorilor hormonal.	B
Argumentare	Hormonoterapia are efecte benefice în special în cazul pacientelor cu receptor hormonal pozitivi. ⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾	Ilb
>Standard	Medicul trebuie să reevalueze pacienta după 4 cicluri de chimioterapie (+/- hormonoterapie).	B

Argumentare	În unele cazuri răspunsul la terapia sistemică este favorabil și se poate practica tratament chirurgical. ⁽¹¹³⁾	III
>>Standard	În cazul în care la reevaluarea postchimioterapie se constată o regresie a tumorii primare medicul trebuie să indice: <ul style="list-style-type: none"> – excizie locală largă + eviscerare axilară urmată de – radioterapie externă a sânului (50 Gy/5 săptămâni) și – radioterapie externă a regiunilor ganglionare (40 Gy) și apoi – completarea chimioterapie până la 6 cicluri 	B
Argumentare	Practicarea tratamentului conservator este posibilă după terapia sistemică chiar și în cazul stadiilor avansate. ⁽¹¹⁵⁻¹²⁰⁾	III
>>Opțiune	În cazul în care medicul constată o regresie a tumorii primare, el poate indica mastectomie radicală modificată + radioterapie externă postoperatorie a peretelui toracic și a regiunilor ganglionare.	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată reprezintă doar opțiune de tratament pentru că este mai frecvent însoțită de complicații (sângerare mai importantă, dehiscența plăgii, efect cosmetic absent). ⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾	III
>>Standard	În cazurile stadializate inițial ca T4 medicul trebuie să indice o mastectomie radicală modificată (MRM).	B
Argumentare	În cazurile cu tumori de dimensiuni mari sau cu extensie la peretele toracic sau piele (T4) riscul de recidivă locală este mai mare. ⁽¹²³⁾	III
>>Standard	În cazurile cu: <ul style="list-style-type: none"> – risc de exulcerare – răspuns parțial la chimioterapie – boală staționară medicul trebuie să indice mastectomie simplă (MS)	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată sau mastectomia simplă asigură un control local superior chirurgiei conservatoare, necesar în aceste cazuri. ⁽¹²¹⁻¹²³⁾	III
>>Opțiune	În cazul: <ul style="list-style-type: none"> – unui răspuns parțial la chimioterapie – unei boli staționare sau – unei boli evolutive medicul poate indica: <ul style="list-style-type: none"> – radioterapie exclusivă sau – chimioterapie sau – hormonoterapie de linia a doua 	B
Argumentare	Chimioterapia (combinație mai agresivă) sau în unele cazuri completarea radioterapie până la o doză totală de 45-50 Gy poate avea un efect favorabil în aceste cazuri. Hormonoterapia de linia a doua (inhibitorii selectivi de aromatază) are în unele cazuri efecte favorabile. ^(115-117, 120-122)	III

6.1.3 Categoria cancerelor mamare metastazate sau recidivate

6.1.3.1 Principii de tratament

Standard	Pentru cazurile care se prezintă inițial cu metastaze, fără nici un tratament anterior, medicul trebuie să aleagă decizia terapeutică funcție de: <ul style="list-style-type: none"> – starea generală a bolnavei – numărul și tipul localizărilor metastatice – statusul receptorilor hormonalni la nivelul recidivelor tumorale 	B
Argumentare	Starea generală a bolnavei este exprimată prin indicele de performanță (vezi Anexa 4 Tabel 11.) Numărul și tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil decât cele viscerale, ca și localizările unice versus multiple. Tratamentul recidivelor bolii depinde de localizarea lor (locală, regională sau la distanță), de intervalul liber și de tratamentul inițial. Ca regulă, fiecare recidivă indică un proces sistemic și întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general. Opinia radioterapeutului este obligatorie. ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să considere că principalul obiectiv al tratamentului este ameliorarea calității vieții bolnavei.	B
Argumentare	Deoarece fiecare recidivă indică un proces sistemic prognosticul acestor paciente este în general rezervat, supraviețuirea fiind redusă. ⁽¹²⁵⁾	III
Standard	Medicul trebuie să indice hormonoterapia ca tratament de elecție.	B
Argumentare	Scopul acestui tratament este prelungire supraviețuirii fără boală și scăderea riscului de cancer controlateral. ^(124, 127)	IIb
>Opțiune	Medicul poate indica asocierea chimioterapiei cu hormonoterapia.	B
Argumentare	În special în cazul recidivelor precoce, acestea pot fi considerate ca fiind o dovadă a rezistenței bolii la chimioterapie și/sau hormonoterapie prin prezența unor clone celulare rezistente, prezente de la început și care au început să prolifereze la un moment dat. ^(124, 127)	III
Standard	Medicul trebuie să indice mastectomia simplă pentru tratamentul recidivei locale apărute după tratament conservator.	B
Argumentare	Studiile existente nu arată o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung între mastectomia „de salvare” în comparație cu reexciziile repetate. Mastectomia este însă întotdeauna indicată atunci când este suspectată multicentricitatea. ⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾	IIb
Opțiune	Medicul poate indica practicarea unei noi sectorectomii dacă pacienta solicită conservarea sânelui.	B
Argumentare	În cazurile în care recidiva locală este asociată cu metastaze la distanță, prognosticul nu mai este influențat de terapia locală, mutilantă, motiv pentru care operațiile radicale pot fi evitate. ^(130,131)	III
>Standard	Medicul trebuie să îi explice pacientei riscul mai mare de recidivă în cazul conservării sânelui.	B
Argumentare	Opțional se poate face din nou o excizie locală largă, însă rata de noi recidive locale este mare și pacienta trebuie să își asume acest risc. ^(130,131)	III
Standard	Medicul trebuie să excizeze în țesut sănătos recidivele locale după MRM.	B
Argumentare	Obținerea marginilor negative este esențială pentru controlul local. ^(128, 130)	III

>Standard	Medicul trebuie să indice post-operator radioterapia externă a peretelui toracic în cazul în care aceasta nu a fost efectuată la tratamentul inițial.	B
Argumentare	Dacă tratamentul primar de conservare a sânului a inclus și iradierea postoperatorie, repetarea acesteia este posibilă doar după câțiva ani (în medie 5 ani), altfel rata complicațiilor datorate iradierii este inacceptabil de mare. ^(115, 116)	IIb
Recomandare	În cazurile în care se poate aplica tratament chirurgical se recomandă medicului: <ul style="list-style-type: none"> – să extirpe pe cât posibil recidivele ganglionare regionale apoi – să indice radioterapia externă a ariilor regionale ganglionare interesate dacă acest tratament nu a fost efectuat inițial 	B
Argumentare	Radioterapia contribuie la scăderea ratei de recidivă locală însă poate fi aplicată doar după un interval de timp suficient de lung (în medie 5 ani) de la tratamentul inițial. ^(115, 116, 139)	III
6.1.3.2 Tratamentul sistemic al bolii metastatice		
Standard	Medicul trebuie să considere că tratamentul sistemic al bolii metastatice depinde de statusul receptorilor estrogenici și de tipul de metastaze.	B
Argumentare	Numărul și tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil decât cele viscerale, ca și localizările unice versus multiple. Fiecare recidivă indică un proces sistemic și întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general. ⁽¹³⁹⁾	IIb
6.1.3.2.1 Pentru cazurile cu RE/RP pozitivi, determinări secundare numai osoase/țesuturi moi sau determinări secundare viscerale asimptomatice		
Standard	Medicul trebuie să indice Hormonoterapie de linia a doua (inhibitori de aromatază), dacă pacienta a efectuat tratament antiestrogenic cu durată de sub un an (indiferent dacă pacienta este în pre/post-menopauză).	B
Argumentare	Apariția recidivelor la un interval mai mic de un an de la începerea tratamentului antiestrogenic necesită aplicarea unui tratament mai eficient. ⁽¹³²⁻¹³⁴⁾	IIb
Standard	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul trebuie să indice inhibitori de aromatază, dacă pacienta: <ul style="list-style-type: none"> - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă 	B
Argumentare	Inhibitorii de aromatază sunt considerați superiori ca tratament în cazul pacientelor aflate în postmenopauză, cu determinări secundare metastatice, față de Tamoxifenum. ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴⁵⁾	IIa
Opțiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul poate indica antiestrogeni dacă pacienta: <ul style="list-style-type: none"> – nu a efectuat tratament antiestrogenic sau – a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă 	B
Argumentare	Metastazele au în general receptori hormonalni ca și tumora primară. ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴⁵⁾	III
Standard	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul trebuie să indice antiestrogeni dacă pacienta: <ul style="list-style-type: none"> – nu a efectuat tratament antiestrogenic sau – a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă 	B

Argumentare	Tamoxifenumul inhibă creșterea celulelor metastatice prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici. ⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾	IIIb
Opțiune	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul poate indica și inhibiția funcției ovariene dacă pacienta: <ul style="list-style-type: none"> - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă 	B
Argumentare	Terapia combinată este preferată pentru că s-a constatat o rată de răspuns mai bună la tratament, scăderea semnificativă a progresiei bolii și deci scăderea mortalității prin cancer de sân. Asocierea GnRH nu determină efecte secundare mai accentuate. ⁽¹³⁷⁾	III
Standard	Medicul trebuie: <ul style="list-style-type: none"> - să indice întreruperea tratamentului hormonal și <ul style="list-style-type: none"> - să indice chimioterapie în următoarele circumstanțe: <ul style="list-style-type: none"> - progresia bolii - în absența beneficiului clinic după 3 luni - apariția metastazelor viscerale 	B
Argumentare	În aceste cazuri este necesar un tratament mai agresiv, chimioterapia acționând la nivelul metastazelor viscerale. ^(146, 147)	III
Standard	În cazurile cu metastaze osoase medicul trebuie să indice administrarea unor inhibitori de osteoclaste (bisfosonați) în asociere cu calciu și Ergocalciferolum (vitamina D2)	B
Argumentare	Bisfosonații previn sau întârzie apariția complicațiilor osoase la pacientele cu metastaze osoase, au efect antialgic și citotoxic asupra celulelor tumorale. (Vezi Anexa 4 Tabel 10). ⁽¹⁴⁸⁾	III
6.1.3.2.2 Pentru cazurile cu RE/RP negativi, determinări secundare viscerale simptomatice sau hormono-refractare		
Standard	În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice administrarea Trastuzumab.	B
Argumentare	Identificarea supraexpresiei tumorale a genei HER2 are un rol esențial în identificarea pacientelor care pot beneficia de tratament cu anticorpi monoclonali anti HER2 de tip Trastuzumab. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾	IIIb
Opțiune	În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul poate indica și chimioterapie.	B
Argumentare	Există studii retrospective care sugerează că supraexpresia oncogenei HER2 poate constitui un factor predictiv al răspunsului la chimioterapie. S-a constatat o prelungire semnificativă a intervalului liber de boală și o prelungire a supraviețuirii în cazul pacientelor cu supraexpresia HER2 cărora li s-au administrat scheme de tratament bazate pe antracicline. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾	III
Standard	În cazul în care nu există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice doar chimioterapie.	B
Argumentare	Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti HER2 de tip Trastuzumab în aceste cazuri nu are efect. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾	IIa
>Standard	Dacă după 3 serii de chimioterapie nu există răspuns sau statusul de performanță ECOG (vezi Anexa 4, Tabel 12) este peste 3, medicul trebuie să indice doar tratament simptomatic.	B

Argumentare În aceste cazuri efortul terapeutic se concentrează doar asupra îmbunătățirii calității vieții. ⁽¹⁵²⁾ **III**

6.2 Cancerul mamar în timpul sarcinii și în postpartum

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

Argumentare Abordarea medicală a gravidei cu cancer de sân implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei și cu echipa medicală implicată în îngrijirea ei. ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾ **IIa**

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

Argumentare Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina. ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾

6.2.1 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului I

Recomandare În cazurile în care neoplasmul de sân este diagnosticat în primul trimestru de sarcină, se recomandă ca medicul să indice avortul terapeutic. **B**

Argumentare Avortul terapeutic se recomandă în special dacă există riscul afectării produsului de concepție secundar tratamentelor propuse (citostatic și iradiant). ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁹⁾ **IIa**

>Standard După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleași principii terapeutice ca la femeia negravidă, pentru tratamentul cancerului mamar. **B**

>Argumentare Tratamentul cancerului de sân trebuie să adere la aceleași criterii și nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii. ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾ **III**

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

Argumentare Administrarea chimioterapie în primul trimestru de sarcină se asociază cu o incidență crescută de moarte fetală in utero și de malformații congenitale. ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁸⁾ **III**

6.2.2 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II și III de sarcină

Recomandare Dacă neoplasmul mamar este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, se recomandă ca medicul să indice chimioterapie urmată de tratament chirurgical. **B**

Argumentare Agenții chimioterapeutici utilizați curent în tratamentul inițial al pacientelor cu cancer de sân sunt relativ siguri (clasa D după FDA) atunci când sunt administrați în trimestrul II și III de sarcină. ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾ **IIb**

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

Argumentare Mastectomia radicală modificată are avantajul că în majoritatea cazurilor nu necesită radioterapie ulterioară, dăunătoare fătului. ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾ **III**

Opțiune Medicul poate indica în cazuri bine individualizate tratamentul conservator. **B**

Argumentare Tratamentul conservator poate fi o opțiune în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân la sfârșitul trimestrului II sau începutul trimestrului III de sarcină, când radioterapia poate fi amânată până după naștere.
Efectul cosmetic al tratamentului conservator la gravide este scăzut datorită modificărilor arhitecturale fiziologice ce apar în sarcină. ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾ **III**

Standard Medicul trebuie să indice ca radioterapia să fie utilizată doar după naștere. **B**

Argumentare Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important. ⁽¹⁶⁶⁻¹⁷⁵⁾ **III**

6.3 Sarcina după cancer mamar

Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice o perioadă de așteptare de 2,5-3 ani de la terminarea terapiei, înaintea perimterii unei sarcini.	B
Argumentare	Majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratament. Sarcina nu se recomandă pe durata tratamentului cu Tamoxifenum datorita posibilelor efecte teratogene. În cazul pacientelor tratate pentru cancer de sân, contracepția hormonală este contraindicată, recomandându-se în general metode tip „barieră”. ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾	III

6.4 Cancerul mamar ocult cu debut axilar

Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să precizeze diagnosticul prin practicarea biopsiei ganglionare axilare.	B
Argumentare	În fața unei adenopatii axilare atitudinea corectă vizează depistarea etiologiei maligne a acesteia. ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸²⁾	III
Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să excludă alte posibile tumori primare care pot da metastaze axilare.	B
Argumentare	Tumorile localizate la nivel tiroidian, pulmonar, gastric, pancreatic și colorectal pot determina metastaze axilare cu histologie asemănătoare. ⁽¹⁸⁵⁾	III
Opțiune	Pentru evidențierea tumorii mamare medicul poate indica: <ul style="list-style-type: none"> – mamografie bilaterală față și profil – ecografie mamară – tomografie computerizată – rezonanță magnetică nucleară 	B
Argumentare	Deși există numeroase cauze ale adenopatiei axilare (limfoame, adenocarcinoame, cauze inflamatorii) sânul trebuie explorat înaintea altor organe. ^(185, 188-194)	III
>Standard	În cazul în care se identifică tumora primară, medicul trebuie să indice același tratament ca în cazul cancerului mamar operabil.	B
Argumentare	Identificarea tumorii primare reprezintă primul pas în stabilirea conduitei terapeutice. ⁽¹⁸³⁾	III
>Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată, medicul trebuie să indice: <ul style="list-style-type: none"> – practicarea mastectomiei radicale modificate. sau – să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia externă a întregului sân (DT = 50-55 Gy). 	B
Argumentare	Leziunile pot fi infraclinice, însă plurifocale, sau multicentrice, ceea ce justifică practicarea mastectomiei radicale modificate. ⁽¹⁹⁵⁾	III
	Radioterapia poate fi o alternativă la tratamentul chirurgical, oferind rezultate asemănătoare mastectomiei în ceea ce privește supraviețuirea. ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾	IIb
>>Opțiune	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic și pentru radioterapia axilei (DT = 50-55Gy).	B
Argumentare	Rolul radioterapiei axilare în cancerul mamar ocult cu debut axilar este de a micșora rata metastazelor la distanță. ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul sistemic conform recomandărilor din stadiului IIB.	B

Argumentare	Tumorile oculte clinic dar cu adenopatie axilară prezentă se încadrează în stadiul T ₁ N ₁ . 2M ₀ . ⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾	III
6.5 Boala Paget a sânului		
Recomandare	Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine în boala Paget se recomandă medicului să practice examen citologic și/sau examen histopatologic (biopsie mamelonară).	B
Argumentare	Diagnosticul pozitiv al bolii Paget este histopatologic, prin evidențierea celulelor Paget. Produsul biologic ideal trebuie să furnizeze anatomopatologului material vizând atât canalele galactofore cât și epidermul. ⁽¹⁹⁹⁾	IIa
Standard	În cazul în care pacienta nu dorește conservarea sânului, medicul trebuie să practice mastectomie simplă.	C
Argumentare	Mastectomia simplă este cea mai folosită tehnică, limfadenectomia axilară nefiind necesară. ⁽²⁰⁰⁻²⁰³⁾	IV
Standard	În cazul în care pacienta dorește conservarea sânului, pentru tratamentul bolii Paget, medicul trebuie să practice o excizie largă a cadranelor central asociată cu radioterapia postoperatorie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie crește eficacitatea intervenției conservatoare, scăzând rata de recidivă locală (de la 40% la 11%). ^(204-209, 211, 212)	IIb
Standard	În prezența unei componente invazive, medicul trebuie să practice și limfadenectomia axilară (nivel I și II).	B
Argumentare	Prezența unei componente invazive reprezintă un risc crescut de afectare a ganglionilor axilari. ⁽²¹⁰⁾	IIb

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să urmărească bolnavele tratate pentru cancer mamar prin examen clinic și mamografic.	B
Argumentare	Examenul clinic și mamografic permit identificarea unor posibile recidive locale. ⁽¹⁻⁴⁾	III
Standard	În cazul unei simptomatologii suspecte pentru metastaze la distanță (semnalată de obicei de bolnavă), medicul trebuie să indice și alte metode de investigare.	B
Argumentare	Posibila prezență a metastazelor la distanță trebuie investigată în vederea instituirii tratamentului adecvat. ⁽¹⁻⁴⁾	III
Standard	Medicul trebuie să indice ca examinări de rutină: <ul style="list-style-type: none"> – hemoleucograma – fosfataza alcalină – mamografie la 6 luni după încheierea tratamentului inițial și apoi anual – radioscopie pulmonară anual – ecografie de abdomen superior anual – examen ginecologic anual 	B
Argumentare	Aceste investigații se recomandă pentru depistarea celor mai frecvente localizări metastatice (sân operat/contralateral, osoase, pulmonare, hepatice). Examinarea ginecologică este obligatorie în special în cazul pacientelor aflate sub tratament cu Tamoxifenum. ^(5-9, 12-15)	III
Standard	Medicul trebuie să indice control prin examen clinic astfel: <ul style="list-style-type: none"> – în primul an la intervale de 3 luni – în al doilea an la intervale de 6 luni 	B

Argumentare	<ul style="list-style-type: none"> - începând cu al 3 -lea an, la intervale anuale Majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratamentul primar. ⁽¹⁻³⁾	III
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice determinarea CA15 - 3 și ACE ca examinări de rutină.	B
Argumentare	CA15 - 3 și ACE au semnificație limitată. ⁽⁹⁻¹¹⁾	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacienților cu cancer mamar, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului mamar medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog) și anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer mamar pre sau post-tratament către consiliere psihologică (în cadrul spitalului sau extern).	E
Standard	Tratamentul chirurgical al pacientele diagnosticate cu cancer mamar trebuie efectuat numai de medicul ginecolog /chirurg generalist cu supraspecializare în oncologie.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacienților diagnosticate cu cancer de sân trebuie să aibă un laborator anatomo - patologic funcțional Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: <ul style="list-style-type: none"> - examen extemporaneu al piesei tumorale - examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor - imunohistochimie 	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea radioterapiei/chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către un alt spital cu dotarea necesară, și cu care spitalul trimițător are contract.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: Registrul Național de Cancer, MS, București.
2. N. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G.Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea : Cancerul mamar: ghid de diagnostic și tratament. Radioterapie și Oncologie Medicală.2006, 1:16-26

Evaluare și diagnostic

1. N. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G.Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea : Cancerul mamar: ghid de diagnostic și tratament. Radioterapie și Oncologie Medicală.2006, 1:16-26
2. Layfield LJ, Chrischilles EA, Cohen Mb, Bottles K. The palpable breast nodule: A cost-effectiveness analysis of alternate diagnosis approaches. *Cancer*1993;72:1642-1651
3. Walker GM, Foster RS Jr, McKegney Cp, McKegney FP. Breast biopsy: A comparison of outpatient and inpatient experience. *Arch Surg* 1978;11:942-946
4. Koss LG. The palpable breast nodule: A cost-effectiveness analysis of alternate diagnosis approaches. The role of the needle aspiration biopsy. *Cancer* 1993;72:1499-1502
5. Frantzen S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol ther biol* 1968;7:241-262.
6. Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP, Ennuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: Experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1975;35:499-506.
7. Zalicek J, Caspersson T, Jakobsson, et al. Cytologic diagnosis of mammary tumors from aspiration biopsy smears. Comparison of cytologic and histologic findings in 2111 lesions and diagnostic use of cytophotometry. *Acta Cytol* 1970;14:370-376
8. Feldman PS, Covell JL. Breast and lung, in fine needle aspiration cytology and its clinical application. Chicago, American Society of Clinical Pathologists Press, 1985:27-43
9. Abati A, Abele J, Bacus S, et al. National cancer Institute Conference, Bethesda, MD, October, 1997. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Am J Surg* 1997;174:371-385
10. Lee KR, Foster Jr RS, Papillo JL, Fine needle aspiration of the breast – Importance of the aspirator. *Acta Cytologica* 1987;31:281-284
11. Innes DJ Jr, Feldman PS. Comparison of diagnostic results obtained by fine-needle aspiration cytology and Tru-Cut or open biopsies. *Acta Cytol* 1983;27:350-354
12. Foster, RS. Techniques for diagnosis of palpable breast masses. In: Diseases of the Breast, Harris, J, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
13. Antley, CM, Mooney, EE, Layfield, LJ. A comparison of accuracy rates between open biopsy, cutting-needle biopsy, and fine-needle aspiration biopsy of the breast; a 3-year experience. *Breast Journal* 1998; 4:3.
14. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists [see comments]. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S3.
15. Morrow M, Harris JR: Local management of invasive cancer: Breast. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Edts. Diseases of the Breast 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp. 719-745.
16. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2.2005.
17. Stendahl, M, Ryden, L, Nordenskjold, B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4614.
18. Lacroix, M, Querton, G, Hennebert, P, et al. Estrogen receptor analysis in primary breast tumors by ligand-binding assay, immunocytochemical assay, and northern blot: a comparison. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67:263.
19. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106. 2.
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Public-use with state, total US (1969-2003). www.seer.cancer.gov.
21. Weaver, DL, Rosenberg, RD, Barlow, WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106:732.
22. Humphrey, LL, Helfand, M, Chan, BK, Woolf, SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence

- for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:347.
23. Nyström, L, Andersson, I, Bjurstram, N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909.
 24. Freedman, DA, Petitti, DB, Robins, JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33:43.
 25. Breast cancer screening. In: IARC Handbook of cancer prevention, Vol 7, Vainio, H, Bianchini, F (Eds), Lyon IARC Press, Lyon, France, 2002.
 26. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Screening. Available at: cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional (Accessed November 15, 2006).
 27. Gotzsche, PC, Nielsen, M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD001877.
 28. Elmore, JG, Reisch, LM, Barton, MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1035.
 29. Morrow, M, Strom, EA, Bassett, LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:277.
 30. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). *CMAJ* 2003; 168:437.
 31. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). *CMAJ* 2002; 167:154.
 32. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p.223.
 33. Brito, RA, Valero, V, Buzdar, AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:628.
 34. Olivotto, IA, Chua, B, Allan, SJ, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:851.
 35. Huang, EH, Strom, EA, Valero, V, et al. Locoregional treatment outcomes for breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular metastases at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:490.
 36. Tai, P, Yu, E, Shiels, R, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5:137.
 37. Smart, CR, Byrne, C, Smith, RA, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:134.
 38. Hortobagyi, GN, Singletary, SE, Strom, EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Osborne, CK (Eds) 2nd Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
 39. Ezzat, AA, Ibrahim, EM, Raja, MA, et al. Locally advanced breast cancer in Saudi Arabia: high frequency of stage III in a young population. *Med Oncol* 1999; 16:95.
 40. Hance, KW, Anderson, WF, Devesa, SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:966.
 41. Rubens, RD, Bartelink, H, Engelsman, E, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:667.
 42. Gazet, JC, Ford, HT, Coombes, RC. Randomised trial of chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer (a pilot study). *Br J Cancer* 1991; 63:279.
 43. Bartelink, H, Rubens, RD, van der, Schueren E, Sylvester, R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:207.
 44. Smith, IC, Heys, SD, Hutcheon, AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456.
 45. Hutcheon, AW, Heys, SD, Sarkar, TK, et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. Presented at the 26th annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 2003 (abstract 11).
 46. Grohn, P, Heinonen, E, Klefstrom, P, Tarkkanen, J. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54:670.
 47. Rivkin, SE, Green, S, Metch, B, et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7:1229.

48. Klefstrom, P, Grohn, P, Heinonen, E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. II. 5-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987; 60:936.
49. Spangenberg, JP, Nel, CJ, Anderson, JD, Doman, MJ. A prospective study of the treatment of stage III breast cancer. *S Afr J Surg* 1986; 24:57.
50. Olson, J, Neuberg, D, Pandya, KJ. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. Result of a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; 79:1138.
51. Swain, SM, Sorace, RA, Bagley, CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889.
52. Cocconi, G, di Blasio, B, Bisagni, G, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:226.
53. Shenkier, T, Weir, L, Levine, M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:
54. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983.
55. Benson JR, Baum M. Changing philosophical perspectives in breast cancer, in *Breast Cancer: New horizons in research and treatment*, editori: JS Tobias, J Houghton, IC Henderson, Ed Arnold Londra, 2001:12-29
56. Haywood J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:1244-1249
57. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JCO* 1999;17:1689-1700
58. Hellman S. Stopping metastases at their sources. *NEJM* 1997;337:996-997
59. Hortobagyi, G, Ames, FC, Buzdar, AU. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507.
60. Bonadonna, G, Valagussa, P, Brambilla, C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93.
61. Merajver, SD, Weber, BL, Cody, R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:2873.
62. Makris, A, Powles, TJ, Ashley, SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:1179.
63. Touboul, E, Buffat, L, Lefranc, JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1019.

Conduită

1. Haywood J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:1244-1249
2. Hellman S. Stopping metastases at their sources. *NEJM* 1997;337:996-997
3. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). *CMAJ* 2003; 168:437.
4. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). *CMAJ* 2002; 167:154.
5. Wazer, DE, DiPetrillo, T, Schmidt-Ullrich, R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:356.
6. Mills, JM, Schultz, DJ, Solin, LJ. Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:637.
7. Beadle, GF, Silver, B, Botnick, L, et al. Cosmetic results following primary radiation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1984; 54:2911.
8. Bellon, JR, Come SE, Gelman, RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation for patients with early stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial (abstract). *ASTRO Proceedings, 2001: Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 51:2. (plenary abstract 4).
9. Cabioglu, N, Hunt, KK, Sahin, AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients

- undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1458.
10. Ferreiro, JA, Gisvold, JJ, Bostwick, DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1267.
 11. Johnson, AT, Henry-Tillman, R, Klimberg, VS. Breast conserving surgery: optimizing local control in the breast with the assessment of margins. *Breast Dis* 2001; 12:35.
 12. Fleck, R, McNeese, MD, Ellerbroek, NA, et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:829.
 13. Morris, MM, Powell, SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997; 15:2728.
 14. Ross, JG, Hussey, DH, Mayr, NA, Davis, CS. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer* 1993; 71:3744.
 15. Chen, AM, Obedian, E, Haffty, BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001; 7:480.
 16. Phan, C, Mindrum, M, Silverman, C, et al. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. *Cancer J* 2003; 9:461.
 17. Morrow, M, Keeney, K, Scholtens, D, et al. Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. *Cancer* 2006; 106:2563.
 18. Peiro, G, Bornstein, BA, Connolly, JL, et al. The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59:49.
 19. Kunos, C, Latson, L, Overmoyer, B, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 2006; 12:28.
 20. McIntosh, A, Freedman, G, Eisenberg, D, Anderson, P. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:146.
 21. Gibson, GR, Lesnikoski, BA, Yoo, J, et al. A comparison of ink-directed and traditional whole-cavity re-excision for breast lumpectomy specimens with positive margins. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:693.
 22. Cabioglu, N, Hunt, KK, Sahin, AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1458.
 23. Ferreiro, JA, Gisvold, JJ, Bostwick, DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1267.
 24. Johnson, AT, Henry-Tillman, R, Klimberg, VS. Breast conserving surgery: optimizing local control in the breast with the assessment of margins. *Breast Dis* 2001; 12:35.
 25. Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378.
 26. Romestaing, P, Lehingue, Y, Carrie, C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15:963.
 27. Schmidt-Ullrich, RK, Wazer, DE, DiPetrillo, T, et al. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:545.
 28. Bellon, JR, Come SE, Gelman, RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation for patients with early stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial (abstract). *ASTRO Proceedings, 2001: Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 51:2. (plenary abstract 4).
 29. Vinh-Hung, V, Cserni, G, Burzykowski, T, et al. Effect of the number of uninvolved nodes on survival in early breast cancer. *Oncol Rep* 2003; 10:363. 61. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265:391.
 30. Arriagada, R, Rutqvist, LE, Mattsson, A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13:2869.
 31. Bartelink, H, Collette, L, Fourquet, A, et al. Impact of a boost dose of 16 GY on the local control and cosmesis in patients with early breast cancer: The EORTC "boost versus no boost" trial (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(Suppl):111.
 32. Hayward, J, Caleffi, M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Lucy Wortham James clinical research award. *Arch Surg* 1987; 122:1244.
 33. Schmoor, C, Sauerbrei, W, Bastert, G, Schumacher, M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18:1696.
 34. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087.
 35. Fisher, B, Redmond, C, Fisher, ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing

- radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674.
36. Fisher, B, Jeong, JH, Anderson, S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567.
 37. Katz, A, Strom, EA, Buchholz, TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817.
 38. Strom, EA, Woodward, WA, Katz, A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1508.
 39. Lacour, J, Le, M, Caceres, E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983; 51:1941.
 40. Smith, BD, Smith, GL, Haffty, BG. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1409.
 41. Jagsi, R, Raad, RA, Goldberg, S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: Implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1035.
 42. Taghian, AG, Jeong, JH, Mamounas, EP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2006; 24:3927.
 43. Floyd, SR, Buchholz, TA, Haffty, BG, et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:358.
 44. Boyages J, Delaney G, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628
 45. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452
 46. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy group. *Lancet* 2000; 355:528-533
 47. Collins, LC, Tamimi, RM, Baer, HJ, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005; 103:1778.
 48. Fisher, B, Costantino, J, Redmond, C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:1581.
 49. Fisher, B, Land, S, Mamounas, E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28:400.
 50. Julien, JP, Bijker, N, Fentiman, IS. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 2000; 355:528.
 51. Tulusan, AH, Buehner, M, Lang, N. Bayreuth-Erlangen experience of "risk-adapted" therapy of ductal carcinoma in situ. In: *Ductal Carcinoma In Situ of the Breast*, Silverstein, MJ, (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.354.
 52. Fisher, B, Dignam, J, Wolmark, N, et al. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16:441.
 53. Vargas, C, Kestin, L, Go, N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1514.
 54. McCormick, B, Rosen, PP, Kinne, D, et al. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:289.
 55. Ray, GR, Adelson, J, Hayhurst, E, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: results of treatment by conservative surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:105.
 56. Solin, LJ, Fourquet, A, Vicini, FA, et al. Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2001; 91:1090.
 57. Solin, LJ, Fourquet, A, Vicini, FA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:991.

58. Cutuli, B, Cohen-Solal-le Nir, C, de Lafontan, B, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:868.
59. Rodrigues, N, Carter, D, Dillon, D, et al. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1331.
60. Frykberg, ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1999; 5:296.
61. Sasson, AR, Fowble, B, Hanlon, AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91:1862.
62. Abner, AL, Connolly, JL, Recht, A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000; 88:1072.
63. Stolier, AJ, Barre, G, Bolton, JS, et al. Breast conservation therapy for invasive lobular carcinoma: the impact of lobular carcinoma in situ in the surgical specimen on local recurrence and axillary node status. *Am Surg* 2004; 70:818.
64. Li, CI, Anderson, BO, Daling, JR, Moe, RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75:259.
65. Walt, AJ, Simon, M, Swanson, GM. The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. *Arch Surg* 1992; 127:904.
66. Bur, ME, Zimarowski, MJ, Schnitt, JS, et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69:1174.
67. Trentham-Dietz, A, Newcomb, PA, Storer, BE, Remington, PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:697.
68. Frykberg, ER, Bland, KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J Surg* 1994; 18:45.
69. Fisher, ER, Land, SR, Fisher, B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100:238.
70. Fisher, B, Costantino, JP, Wickerham, DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
71. Chuba, PJ, Hamre, MR, Yap, J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23:5534.
72. Salvadori, B, Bartoli, C, Zurrida, S, et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1991; 27:35.
73. Li, CI, Malone, KE, Saltzman, BS, Daling, JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106:2104.
74. Berry, DA, Cronin, KA, Plevritis, SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784.
75. Berry, DA, Cirincione, C, Henderson, IC, et al. Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658.
76. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
77. Basser, R, O'Neill, A, Martinelli, G, et al. Randomized trial comparing up-front, multi-cycle dose-intensive chemotherapy versus standard dose CT in women with high-risk stage 2 or 3 breast cancer: first results from IBSCG trial 15-95 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:6a.
78. Colleoni, M, Gelber, S, Goldhirsch, A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:1332.
79. Cole, BF, Gelber, RD, Gelber, S, et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet* 2001; 358:277.
80. Misset, JL, di Palma, M, Delgado, M, et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14:1136.
81. Hutchins, LF, Green, SJ, Ravdin, PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23:8313.

82. Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931.
83. Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M, et al. Phase iii trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3103.
84. Bast, RC Jr, Ravdin, P, Hayes, DF, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865.
85. Tancini, G, Bonadonna, G, Valagussa, P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983; 1:2.
86. Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1885.
87. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
88. Fisher, B, Bryant, J, Dignam, JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141.
89. Fisher, B, Costantino, JP, Wickerham, DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
90. Li, CI, Malone, KE, Weiss, NS, Daling, JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1008.
91. Stewart, HJ, Prescott, RJ, Forrest, AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:456.
92. Delozier, T, Spielmann, M, Mace-Lesec'h, J, et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3507.
93. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1543.
94. Belfiglio, M, Valentini, M, Pellegrini, F, et al. Twelve-year mortality results of a randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early-stage breast carcinoma patients (SITAM 01). *Cancer* 2005; 104:2334.
95. Fisher, B, Dignam, J, Bryant, J, Wolmark, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:684.
96. Stewart, HJ, Forrest, AP, Everington, D, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74:297.
97. Tormey, DC, Gray, R, Falkson, HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1828.
98. Partridge, AH, Wang, PS, Winer, EP, Avorn, J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:602.
99. Barron, TI, Connolly, R, Bennett, K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109:832.
100. Smith, IE, Dowsett, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2431.
101. Miller, WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:1
102. Boccardo, F, Rubagotti, A, Perrotta, A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5:337.
103. Ingle, JN, Krook, JE, Green, SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:178.
104. Crump, M, Sawka, CA, DeBoer, G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44:201.
105. Buchanan, RB, Blamey, RW, Durrant, KR, et al. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1326.

106. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer* 2005; 104:1742.
107. Chia, SK, Speers, CH, D'yachkova, Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973.
108. Ahmann, DL, Schaid, DJ, Bisel, HF, et al. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. *J Clin Oncol* 1987; 5:1928.
109. Bruzzi, P, Del Mastro, L, Sormani, MP, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:5117.
110. Coates, A, GebSKI, V, Bishop, JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317:1490.
111. Giordano, SH, Buzdar, AU, Smith, TL, et al. Is breast cancer survival improving?. *Cancer* 2004; 100:44.
112. Anderson, JR, Cain, KC, Gelber, RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983; 1:710.
113. Ahmann, DL, Schaid, DJ, Bisel, HF, et al. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. *J Clin Oncol* 1987; 5:1928.
114. Buzdar, A, Jonat, W, Howell, A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:2000.
115. Hortobagyi, G, Ames, FC, Buzdar, AU. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507.
116. Touboul, E, Buffat, L, Lefranc, JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1019.
117. Bonadonna, G, Valagussa, P, Brambilla, C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93.
118. Merajver, SD, Weber, BL, Cody, R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:2873.
119. Makris, A, Powles, TJ, Ashley, SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:1179.
120. Hobar, PC, Jones, RC, Schouten, J, et al. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch Surg* 1988; 123:951.
121. Perloff, M, Lesnick, GJ, Korzun, A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6:261.
122. Baldini, E, Gardin, G, Giannesi, P, et al. A randomized trial of chemotherapy with or without estrogenic recruitment in locally advanced breast cancer. North-West Oncology Group (GONO) Study, Italy. *Tumori* 1997; 83:829.
123. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983.
124. Chia, SK, Speers, C, Kang, A, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer in a population based cohort (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:6a.
125. Giordano, SH, Buzdar, AU, Smith, TL, et al. Is breast cancer survival improving?. *Cancer* 2004; 100:44.
126. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer* 2005; 104:1742.
127. Mouridsen, H, Chaudri-Ross, HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 2004; 9:497.
128. Carmichael, AR, Anderson, ED, Chetty, U, Dixon, JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer?. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:17.
129. Khan, SA, Stewart, AK, Morrow, M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?. *Surgery* 2002; 132:620.
130. Rapiti, E, Verkooijen, HM, Vlastos, G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:2743.
131. Babiera, GV, Rao, R, Feng, L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:776.
132. Mauri, D, Pavlidis, N, Polyzos, NP, Ioannidis, JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1285.
133. Thurlimann, B, Robertson, JF, Nabholz, JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole

- ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39:2310.
134. Lonning, PE, Taylor, PD, Anker, G, et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67:111.
135. Veronesi, U, Pizzocaro, G, Rossi, A. Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:569.
136. Saphner, T, Troxel, AB, Tormey, DC, et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1529.
137. Klijn, JG, Blamey, RW, Boccardo, F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:343.
138. Muss, HB, Case, LD, Atkins, JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1630.
139. Clark, GM, Osborne, CK, McGuire, WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1102.
140. Bonnetterre, J, Thurlimann, B, Robertson, JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748.
141. Nabholz, JM, Buzdar, A, Pollak, M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758.
142. Milla-Santos, A, Milla, L, Portella, J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:317.
143. Castelazo Rico, G, Molotla Xolalpa, D, Basavilvazo Rodriguez, MA, et al. [Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatase vs tamoxifen]. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:493.
144. Mouridsen, H, Gershanovich, M, Sun, Y, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2101.
145. Paridaens, R, Therasse, P, Dirix, L, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients- a randomized phase III trial of the EORTC Breast Group (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:6a.
146. Mavroudis, D, Malamos, N, Alexopoulos, A, et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10:211.
147. Kornek, GV, Haider, K, Kwasny, W, et al. Treatment of advanced breast cancer with docetaxel and gemcitabine with and without human granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1051.
148. Tralongo, P, Repetto, L, Di Mari, A, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology* 2004; 67:112.
149. Baselga, J, Tripathy, D, Mendelsohn, J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:737.
150. Cobleigh, MA, Vogel, CL, Tripathy, D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:2639.
151. Pegram, MD, Lipton, A, Hayes, DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16:2659.
152. Oken, MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.
153. Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178
154. Hall EJ. Effects of radiation on the developing embryo. In: Hall EJ, ed. *Radiobiology for the radiologist*. New York, Harper & Row, 1973:231
155. Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:337
156. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152:573
157. Glantz JC. reproductive toxicology of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49:709

158. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435
159. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standard protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855
160. Barron, WM. The pregnant surgical patient: medical evaluation and management. *Ann Intern Med* 1984; 101:683.
161. Saunders, CM, Baum, M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1993; 86:162.
162. Berry, DL, Theriault, RL, Holmes, FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855.
163. Kuerer, HM, Gwyn, K, Ames, FC, Theriault, RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108.
164. Kuerer, HM, Cunningham, JD, Bleiweiss, IJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast J* 1998; 4:171.
165. Annane, K, Bellocq, JP, Brettes, JP, Mathelin, C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442.
166. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
167. Greskovich, JF Jr, Macklis, RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27:633
168. Petrek, JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74:518.
169. Antypas, C, Sandilos, P, Kouvaris, J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:995.
170. Gemignani, ML, Petrek, JA, Borgen, PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1157.
171. Miller, RW, Mulvihill, JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976; 14:355.
172. Otake, M, Schull, WJ, Yoshimaru, H. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. *J Radiat Res (Tokyo)* 1991; 32 Suppl:249.
173. Ngu, SL, Duval, P, Collins, C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992; 36:321.
174. Mayr, NA, Wen, BC, Saw, CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:301.
175. Fenig, E, Mishaeli, M, Kalish, Y, Lishner, M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:1.
176. Ives, A, Saunders, C, Bulsara, M, Semmens, J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334:194.
177. Mueller, BA, Simon, MS, Deapen, D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98:1131.
178. Kroman, N, Jensen, MB, Melbye, M, et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment?. *Lancet* 1997; 350:319.
179. Gupta, RK, Naran, S, Lallu, S, Fauck, R. Diagnostic value of needle aspiration cytology in the assessment of palpable axillary lymph nodes. A study of 336 cases. *Acta Cytol* 2003; 47:550.
180. Foroudi, F, Tiver, KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:143.
181. Haupt, HM, Rosen, PP, Kinne, DW. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. An analysis of specific histopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:165.
182. Kemeny, MM, Rivera, DE, Terz, JJ, Benfield, JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *Am J Surg* 1986; 152:43.
183. Vilcoq, JR, Calle, R, Ferme, F, Veith, F. Conservative treatment of axillary adenopathy due to probable subclinical breast cancer. *Arch Surg* 1982; 117:1136
184. Walsh, R, Kornguth, PJ, Soo, MS, et al. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:33.
185. de Andrade, JM, Marana, HR, Sarmiento Filho, JM, et al. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori* 1996; 82:596.
186. Blanchard, DK, Farley, DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. *World J Surg* 2004; 28:535.
187. Namba, N, Hiraki, A, Tabata, M, et al. Axillary metastasis as the first manifestation of occult breast cancer in a man: a case report. *Anticancer Res* 2002; 22:3611.
188. Leibman, AJ, Kossoff, MB. Mammography in women with axillary lymphadenopathy and normal breasts on physical examination: value in detecting occult breast carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:493.

189. Kolb, TM, Lichy, J, Newhouse, JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207:191.
190. Stevens, KJ, Smith, SL, Denley, H, et al. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11:90.
191. Olson, JA Jr, Morris, EA, Van Zee, KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:411.
192. Chen, C, Orel, SG, Harris, E, et al. Outcome after treatment of patients with mammographically occult, magnetic resonance imaging-detected breast cancer presenting with axillary lymphadenopathy. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:72.
193. Obdeijn, IM, Brouwers-Kuyper, EM, Tilanus-Linthorst, MM, et al. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1079.
194. Buchanan, CL, Morris, EA, Dorn, PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:1045.
195. Vlastos, G, Jean, ME, Mirza, AN, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:425.
196. Medina-Franco, H, Urist, MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. *Rev Invest Clin* 2002; 54:204.
197. Campana, F, Fourquet, A, Ashby, MA, et al. Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0 N1b breast cancer): experience at Institut Curie. *Radiother Oncol* 1989; 15:321.
198. van Ooijen, B, Bontenbal, M, Henzen-Logmans, SC, Koper, PC. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80:1299.
199. Mai, KT, Yazdi, HM, Perkins, DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999; 49:956.
200. Ashikari R, Park K, Huvos AG, si altii. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680
201. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, CooperLL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics* 1998;18(6):1459-64
202. Schelhoude VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, DePotter CR. Pathogenesis of Paget's disease epidermal herengulin-alpha, motility factor, and the HER-receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(8):622-8
203. Carolyn M. Kaelin. – Paget's Disease. *Disease of the Breast* 2nd ed. edited by Jay R. Harris, Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2000, chapter 42 – pag 677
204. Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A. Breast conserving treatment of Paget's disease . *Radiother Oncol* 1990;17:305
205. Solin, LJ, Kurtz, J, Fourquet, A, et al. Fifteen year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14:754.
206. Cabioglu, N, Krishnamurthy, S, Kuerer, HM, et al. Feasibility of breast-conserving surgery for patients with breast carcinoma associated with nipple discharge. *Cancer* 2004; 101:508
207. Fourquet, A, Campana, F, Vielh, P, et al. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1463.
208. Bulens, P, Vanuytsel, L, Rijnders, A, van der, Schueren E. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiother Oncol* 1990; 17:305.
209. Stockdale, AD, Brierley, JD, White, WF, et al. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. *Lancet* 1989; 2:664.
210. Rissanen, PM, Holsti, P. Paget's disease of the breast: the influence of the presence or absence of an underlying palpable tumor on the prognosis and on the choice of treatment. *Oncology* 1969; 23:209.
211. Bijker, N, Rutgers, EJ, Duchateau, L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91:472.
212. Perez, CA, Taylor, ME. Breast: stage Tis, T1, and T2 tumors. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd ed, Perez, CA, Brady, LW (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p.1305.

Urmărire și monitorizare

1. Saslow, D, Boetes, C, Burke, W, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75.
2. Khatcheressian, JL, Wolff, AC, Smith, TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24:5091.

3. Rojas, MP, Telaro, E, Russo, A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001768.
4. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994; 271:1587.
5. Pandya, KJ, McFadden, ET, Kalish, LA, et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. *Cancer* 1985; 55:202.
6. Pedrazzini, A, Gelber, R, Isley, M, et al. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:389.
7. Kauczor, HU, Voges, EM, Wieland-Schneider, C, et al. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. *Eur J Radiol* 1994; 18:104.
8. Drotman, MB, Machnicki, SC, Schwartz, LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:1433.
9. Molina, R, Zanon, G, Filella, X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36:41.
10. Jager, W, Kramer, S, Palapelas, V, Norbert, L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 221:87.
11. Kokko, R, Holli, K, Hakama, M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38:1189.
12. Hurria, A, Leung, D, Trainor, K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J Oncol Manag* 2003; 12:13.
13. Chaudary, MA, Maisey, MN, Shaw, PJ, et al. Sequential bone scans and chest radiographs in the postoperative management of early breast cancer. *Br J Surg* 1983; 70:517.
14. Kokko, R, Hakama, M, Holli, K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81:33.
15. Isaacs, RJ, Ford, JM, Allan, SG, et al. Role of computed tomography in the staging of primary breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1137.

Anexe

Anexa 2

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. Pp. 223-240.
2. Singletary, SE, Allred, C, Ashley, P, et al. Revision of the american joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628.
3. Woodward, WA, Strom, EA, Tucker, SL, et al. Changes in the 2003 american joint committee on cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21:3244.

Anexa 3

Tabele I-XI

1. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G.Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea: Cancerul mamar: ghid de diagnostic și tratament. *Radioterapie și Oncologie Medicală*.2006, 1:16-26.

Tabel XII

1. Oken, MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.

Tabel XIII

1. Li, CI, Uribe, DJ, Daling, JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.

Anexa 4

1. www.emedicine.com

ANEXE

15.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

15.2 Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

15.3 Tabele

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

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

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

Tabel IV: Indicațiile chimioterapiei pentru cazurile N₀

Tabel V: Tratamentul hormonal

Tabel VI: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori negativi

Tabel VII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori pozitivi

Tabel VIII: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori negativi

Tabel IX: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori pozitivi

Tabel X: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfonați

Tabel XII: Statusul de performanță conform ECOG

Tabel XIII: Gradingul tumoral

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar și menționate în ghid

15.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor**Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare**

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

15.2 Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

TUMORA PRIMARĂ (T)		
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T _o		Fără evidența tumorii primare
T _{is}		Carcinom în situ
	T _{is} (CDIS)	Carcinom ductal în situ
	T _{is} (CLIS)	Carcinom lobular în situ
	T _{is} (Paget)	Boala Paget a mamelonului fără tumoră
		Notă: Boala Paget asociată cu tumoră este clasificată în funcție de dimensiunea tumorii
T1		Tumoră ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune
	T1mic	Microinvazie > 0,1 cm în cea mai mare dimensiune
	T1a	Tumoră > 0,1 cm, dar nu > 0,5 cm în cea mai mare dimensiune
	T1b	Tumoră > 0,5 cm, dar nu > 1 cm în cea mai mare dimensiune
	T1c	Tumoră > 1 cm, dar nu > 2 cm în cea mai mare dimensiune
T2		Tumoră > 2 cm, dar nu > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T3		Tumoră > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T4		Tumoră de orice dimensiune cu extensie directă la: (a) peretele toracic sau (b) piele, respectând însă numai descrierea care urmează
	T4a	Extensia la torace nu include mușchiul pectoral
	T4b	Edem (inclusiv pielea "de portocală") sau ulcerarea pielii sau noduli de permeație limitați la nivelul aceluiași sân
	T4c	Ca în T4a și T4b
		Carcinom inflamator
GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL1(N)		
N _x		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. Extirpați anterior)
N ₀		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N ₁		Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali mobili
N ₂		Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixați sau bloc adenopatic, sau în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în absența unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
	N2a	Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixați la alte structuri sau bloc adenopatic
	N2b	Metastaze numai în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* și în absența unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
N ₃		Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali, sau în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* și în prezența metastazelor în ganglionii limfatici axilari evidenți clinic; sau metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari sau mamari interni
	N3a	Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
	N3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
	N3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL1 (pN) **		
pN		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. extirpați anterior sau neexcizați pentru studiul anatomopatologic)
pN ₀		Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, fără examinări adiționale pentru celule tumorale izolate*
	pN ₀ (i-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC negativă
	pN ₀ (i+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC pozitivă, fără grupări IHC > 0,2 mm
	pN ₀ (mol-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare negative (RT-PCR)
	pN ₀ (mol+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare pozitive (RT-PCR)
	pN1mic	Micrometastaze (>0,2 mm, nici una > 2,0 mm)
pN1		Metastaze în 1-3 ganglionii limfatici axilari și/sau în ganglionii mamari

		ințerni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***
	pN1a	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari
	pN1b	Metastaze în ganglionii mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***
	pN1c	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari și în ganglionii limfatici mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic****
PN2		Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici mamari interni evidenți clinic* în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari
	pN2a	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm)
	pN2b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni evidenți clinic* în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari
PN3		Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici subclaviculari, sau în ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari cu metastaze microscopice în ganglionii mamari interni clinic negativi; sau în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
	pN3a	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm), sau metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari
	pN3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari și mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă dar fără evidență clinică***
	pN3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali

METASTAZE LA DISTANȚĂ (M)

Mx	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

Notă: Folosită cu permisiunea American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, IL. Sursa originală a acestui material este AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) publicat de Springer-Verlag New York, www.springer-ny.com

Abrevieri: IHC, imunohistochimie; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction

"Evidenți clinic": detectați prin investigații imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau examenul clinic.

"Clasificarea se bazează pe limfadenectomia axilară cu sau fără biopsia ganglionului sentinelă. Clasificarea bazată numai pe biopsia ganglionului sentinelă fără limfadenectomie axilară de completare se notează (sn) semnificând "ganglion sentinelă" (ex. pN₀(i+)(sn).

"Celulele tumorale izolate sunt definite drept celule tumorale solitare sau celule mici grupate nu mai mari de 0.2 mm, de obicei detectate prin IHC sau metode moleculare dar care ar putea fi verificate prin colorație HE. În mod obișnuit celulele tumorale izolate nu fac dovada unei activități metastatice (ex. proliferare sau reacție stromală)

"" "Fără evidență clinică": nedetectate prin studii imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau examen clinic
3 Dacă sunt asociați cu mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi, ganglionii mamari interni sunt clasificați pN3b, pentru a reflecta o răspândire tumorală crescută.

15.3 Tabele

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

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

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

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

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

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

Tabel IV: Indicațiile chimioterapiei pentru cazurile N₀

N₀, RE+	N₀, RE-
PCT adjuvantă nu este recomandată:	PCT adjuvantă nu este recomandată:
<ul style="list-style-type: none"> - T < 0.5 cm, boală microinvazivă - T 0.6 – 1 cm, G1, fără alți factori histologici negativi - T < 1 cm, tubular, coloid 	<ul style="list-style-type: none"> - T < 0.5 cm• boală microinvazivă - T < 1 cm, tubular, coloid
PCT adjuvantă se ia în considerare:	PCT adjuvantă se ia în considerare:
<ul style="list-style-type: none"> - T 0.6 – 1 cm, G2-3, factori histologici negativi(invazie angiolimfatică, HER2/neu +++) - T 1 – 2.9 cm, tubular, coloid 	<ul style="list-style-type: none"> - T 0.6 – 1 cm - T 1 – 2.9 cm, tubular, coloid

Tabel V: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Scheme de chimioterapie adjuvantă				
Schemă/Compus	mg/m²	Administrare	Ziua	Interval (zile)
1. CMF(a): intensitate ridicată				
- Ciclofosamidum- CTX	600	i.v.	1+8	28
- Metothrexatum-MTX	40	i.v.	1+8	28
- 5-Fluorouracilum-5FU	600	i.v.	1+8	28
2. CMF(b): intensitate redusă				
- CTX	600	i.v.	1	21
- MTX	40	i.v.	1	21
- 5FU	600	i.v.	1	21
3. Antracicline: FEC				
- 5FU	600	i.v.	1	21
- Epidoxorubicinum-E	75-100	i.v.	1	21
- CTX	600	i.v.	1	21
4. EC				
- E	60-100	i.v.	1	21
- CTX	600	i.v.	1	
5. Intensificare: E(A)=>CMF				
- E(A)	60-100 (75)	i.v.	1	21
- CMF (1 sau 2)		i.v.		4 cicluri sau 3 cicluri

Tabel VI: Tratamentul hormonal

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

Hormonoterapia – postmenopauză

Compus	Doza
Inhibitori de aromatază	
- Anastrozolum	1 mg p.o. zilnic
- Letrozolum	2.5 mg p.o. zilnic
- Exemestanum	25 mg p.o. zilnic
Antiestrogeni “puri”	
- Fulvestrant	250 mg i.m. lunar
MSRE (Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici)	
- Tamoxifenum	20 mg p.o. zilnic
- Toremifenum	60 mg p.o. zilnic
Progestative	
- Megestrolum acetat	40 mg p.o. zilnic
Androgeni	
- Fluoxymesteronum	10-40 mg p.o. zilnic
Diethylstilbestrol	15 mg zilnic

Hormonoterapia – premenopauză

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

Tabel VII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonali negativi

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

Tabel VIII: Indicații terapeutice în premenopauză, receptori hormonali pozitivi

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

Tabel IX: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali negativi

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

Tabel X: Indicații terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali pozitivi

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

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfonați

Compus	Doză
- Acidum clodronicum	- p.o. 1600 mg/zi, - i.v. 1500 mg la 21 zile
- Acidum Pamidronicum	- 90 mg i.v. la 21 de zile
- Acidum Zoledronicum	- 4 mg i.v. la 28 de zile
- Acidum Ibandronicum	- în curs de aprobare pentru utilizare în România

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

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

Tabel XIII: Gradingul tumoral

Gx: Gradul nu poate fi stabilit

G1: Bine diferențiat

G2: Moderat diferențiat

G3: Slab diferențiat

G4: Nediferențiat

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar și menționate în ghid

Numele medicamentului	TRASTUZUMABUM
Indicații	Anticorp monoclonal cu indicație în tratamentul cancerului mamar metastazat, ca tratament adjuvant în cazul tumorilor cu supraexpresie a genei HER2
Doza pentru adulți	Doza de încărcare: 4 mg/kg în perfuzie timp de 90 de min. Doza de întreținere: 2 mg/kg timp de 90 de min. săptămânal
Contraindicații	Hipersensibilitate la Trastuzumabum
Interacțiuni	În combinație cu antraciclinele poate accentua insuficiența cardiacă.
Sarcină	Clasa B
Atenție	Necesită monitorizare cardiacă pe durata administrării perfuziei.
Reacții adverse	Febră, frison, cefalee, insomnie, vertij, rash eczematiform, greață, diaree, vărsături, dureri abdominale, anorexie, slăbiciune musculară, tuse, dispnee, edeme periferice, tahicardie, depresie

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