



Ministerul Sănătății
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie



SOCIETATEA DE
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din
România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie

Cancerul mamar

Publicat de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România

Editor: Prof. Dr. Gheoghe Peltecu

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerile sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

PRECIZĂRI

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor 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 cadrele medicale auxiliare implicate în îngrijirea pacientelor 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. Este de așteptat 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 clinic individual, 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 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 pacientei. 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.

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.sogr.ro.

CUPRINS

1	Introducere	9
2	Scop	9
3	Metodologie de elaborare și revizie	9
3.1	Etapele procesului de elaborare	10
3.2	Principii	10
3.3	Etapele procesului de revizie	10
3.4	Data reviziei	11
4	Structură	11
5	Screening-ul cancerului de sân	11
6	Evaluare și diagnostic	11
6.1	Bilanț preterapeutic și stadializare	11
7	Conduită	13
7.1	Considerații generale	13
7.2	Strategii și mijloace terapeutice	15
7.2.1	<i>Tratament chirurgical</i>	15
7.2.1.1	Tratamentul chirurgical conservator	16
7.2.1.2	Tratamentul chirurgical radical	16
7.2.1.3	Tratamentul recidivelor loco-regionale	17
7.2.2	<i>Radioterapia</i>	17
7.2.3	<i>Tratamentul sistemic. Considerații generale</i>	20
7.2.3.1	Chimioterapie	22
7.2.3.2	Hormonoterapie	23
7.2.3.3	Tratamentul anti-Her2	24
7.2.3.4	Tratamentul sistemic neoadjuvant	25
7.2.3.5	Alte terapii adjuvante	26
7.3	Situații particulare	26
7.3.1	<i>Carcinomul ductal in situ - Stadiul 0 (Tis N0 M0)</i>	26
7.3.2	<i>Carcinomul lobular in situ</i>	27
7.3.3	<i>Tumorile Phyllodes borderline și malignă</i>	27
7.3.4	<i>Cancerul mamar în timpul sarcinii și postpartum</i>	28
7.3.4.1	Cancerul mamar diagnosticat în trimestrul I de sarcină	28
7.3.4.2	Cancerul mamar diagnosticat în trimestrul II și III de sarcină	29
7.3.4.3	Sarcina după cancer mamar	30
7.3.5	<i>Boala Paget a sânului</i>	30
7.3.6	<i>Cancerul mamar ocult cu debut axilar</i>	32

8 Urmărire și monitorizare.....	33
9 Aspecte administrative	33
10 Bibliografie	35
11 Anexe	44
Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019	46
Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor	47
Anexa 3. Imagistica leziunilor mamare	48
Anexa 4. Screening imagistic la pacientele cu risc crescut de cancer de sân	49
Anexa 5. Strategii de screening pentru sindroamele genetice cu mutații specifice.....	51
Anexa 6. Protocol de examinare al preparatelor histopatologice provenite de la paciente cu carcinom invaziv mamar	53
Anexa 7. Definițiile subtipurilor moleculare de cancer de sân.....	58
Anexa 8. Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân	59
Anexa 9. Chirurgia conservatoare	66
Anexa 10. Principii de chirurgie radicală.....	69
Anexa 11. Principiile de radioterapie în cancerul mamar.....	70
Anexa 12. Regimuri de chimioterapie neoadjuvantă/adjuvantă utilizate în cancerul mamar	75
Anexa 13. Principii de Chirurgie Oncoplastică și Reconstructivă.....	81
Anexa 14. Factori predictivi și prognostici.....	84
Anexa 15. CDIS. Criterii de eligibilitate pentru tratamentul conservator	86
Anexa 16. Identificarea și diagnosticul leziunilor mamare oculte.....	87
Anexa 17. Carcinomul lobular in situ	88
Anexa 18. Tumora Phyllodes borderline și malignă. Principii de diagnostic și tratament	89
Anexa 19. Cancerul de sân în timpul sarcinii. Principii diagnostic și tratament.....	91
Anexa 20. Boala Paget. Principii de diagnostic și tratament.....	94

Grupul de Coordonare a Elaborării ghidurilor (2009)

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Florin 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 (2009)

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

Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Nicolae Suci, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2019)

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Membri

Dr. Dragoș Mircea Median - oncologie medicală

Dr. Ștefănel Vlad - radioterapie

Dr. Loredana Tuinea - oncologie medicală

Asist. Univ. Dr. George Iancu

Dr. Nicolae Gică

Dr. Florina Nedelea - genetică umană

Dr. Ruxandra Gabriela Cigăran

Dr. Raluca Chirculescu - anatomie patologică

Dr. Mihai Lesaru - imagistică medicală

Dr. Laura Mihaela Mustață

Dr. Alexandra Tenovici

Dr. Daniela Ilie

Dr. Elena Cocîrță

Dr. Andrei Corha

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluator extern

Profesor Dr. Vlad Tica

ABREVIERI

A	Doxorubicin
AC	Cură cu Doxorubicin și Ciclofosamidă
ACE	Antigen carcinoembrionar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
BIRADS	Breast Imaging-Reporting and Data System (Sistem de date și raportare în imagistica sânului)
C	Ciclofosamidă
CA 15-3	Antigen carcinoembrionar 15-3
Cca	Circa
CDIS	Carcinomul ductal in situ
CLIS	Carcinomul lobular in situ
Cm	Centimetri
CMF	Cură cu Ciclofosamidă, Metotrexat, 5- Fluorouracil
CMT	Chimioterapie
cTNM	Stadializare clinică TNM
DT	Doza totală
E	Epirubicin
E(A)	Epirubicin sau (Doxorubicin)
EC	Cură cu Epirubicin și Ciclofosamidă
ECOG	Eastern cooperative oncology group (Grupul Estic de cooperare oncologică)
FAC	Cură cu 5-Fluorouracil și Doxorubicin
FDA	Food and Drug Agency (Agenția Americană pentru controlul alimentelor și medicamentelor)
FEC	Cură cu 5- Fluorouracil, Epirubicin, Doxorubicin
Ggl	Ganglion(i)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (Hormon eliberator de gonadotropine)
GTE	Grup Tehnic de Elaborare
GTR	Grup Tehnic de Revizie
Gy	Gray
HE	Hematoxilină-eozină

HER2/neu	Oncogenă cunoscută și sub denumirea de NEU, ERBB-2, HER-2, HER2, și c-erb-B2
IHC	Imunohistochimie
IRM	Imagistică prin Rezonanță Magnetică
i.v.	Intravenos
IVL	Invazie vasculo-limfatică
Kg	Kilogram
Ki-67	Biomarker prognostic, indicator al proliferării celulare
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
SOGR	Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România
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⁾

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.

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE ȘI REVIZIE

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 agreate 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 formatul 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, sau, în cazul capitolelor 5-7, 9-10 medicul de specialitate Boli Infecțioase - cărora le 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 principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare 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 Reuniuni 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). 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. 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 alături de afirmație (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Etapele procesului de revizie

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de-al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența GTR, incluzând un scriitor și o

echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenziile ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul și GTR au luat în considerare și au încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de către evaluatorii externi și de pe site, redactând versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Revizia ghidului a fost dezbătută și agreată prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării. Participanții la Reuniunea de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Evaluarea finală a reviziei ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentul și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 Martie 2019.

3.4 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2022 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 5 capitole specifice temei abordate:

- Screening
- Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic
- Conduită (prevenție și tratament)
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative.

5 SCREENING-UL CANCERULUI DE SÂN

Standard	Femeile cu vârsta între 50 și 69 ani trebuie să efectueze mamografia la fiecare 2 ani. (vezi Anexa 3).	A
Argumentare	În intervalul de 50-69 ani incidența cancerului de sân este mai mare. ^(1,2,3,4)	Ia
Standard	Pentru femeile cu risc crescut de a face cancer de sân și antecedente de cancer familial trebuie să se indice screening individualizat (vezi Anexele 4 și 5).	B
Argumentare	Detectarea și tratarea cancerului mamar în stadii incipiente la femeile cu risc crescut are rolul de a scădea mortalitatea și morbiditatea. ^(4,5)	III

6 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

6.1 Bilanț preterapeutic și stadializare

Standard	Medicul trebuie să indice examinarea clinică, imagistică (mamografie și/sau ecografie +/-IRM) și biopsia cu evaluare anatomopatologică a oricărei leziuni mamare suspecte imagistic (BIRADS≥4). În cazul în care există suspiciune de afectare ganglionară axilară (clinică sau imagistică) trebuie să se indice biopsierea	A
-----------------	---	----------

	și evaluarea anatomopatologică a acestora (vezi Anexa 3).	
Argumentare	După confirmarea diagnosticului de malignitate, devine posibilă realizarea următoarelor etape de tratament, iar tratamentele alternative pot fi discutate în cadrul unei comisii multidisciplinare și ulterior cu pacienta. ^(1,2)	Ib
Standard	Suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân trebuie să fie confirmată histopatologic prin: <ul style="list-style-type: none"> - puncție cu ac gros (TRU-CUT) sau - biopsie deschisă cand puncția TRU-CUT nu este concordantă cu suspiciunea imagistică (vezi Anexa 3). 	A
Argumentare	Evaluarea diagnostică ideală se va baza pe metode minim invazive. Puncția biopsie cu ac gros se pot efectua rapid, fiind frecvent disponibilă pentru a fi folosită chiar de la prima examinare a pacientei. ⁽³⁻¹⁵⁾	Ib
Recomandare	Se recomandă ca examenul histopatologic al biopsiilor efectuate în afara serviciilor cu personal acreditat în oncologie, să fie reevaluate în centre oncologice de referință (vezi Anexa 6).	C
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%. ^(16,17)	IV
Standard	Examenul anatomopatologic trebuie să furnizeze următoarele informații: tipul histopatologic și gradul de diferențiere, evaluarea imunohistochimică în ceea ce privește statusul receptorilor estrogenici și progesteronici, expresia genei HER2, proliferarea markerului ki67 și E-caderina, invazia limfovaculară și perineurală.	B
Argumentare	Tipul histopatologic și profilul biologic sunt elemente esențiale în stabilirea prognosticului și a planului de tratament pentru fiecare pacientă. ^(1,18,19)	Ila
Standard	Tumorile mamare trebuie grupate în subtipuri moleculare în funcție de informațiile histopatologice și imunohistochimice în vederea stabilirii tratamentului și al prognosticului. În practică se utilizează surrogatele fenotipice ale acestora determinate imunohistochimic prin evaluarea expresiei RE, RP, Her2, Ki-67 (vezi Anexa 7).	A
Argumentare	Tipul histopatologic și profilul biologic sunt elemente esențiale în stabilirea prognosticului și a planului de tratament pentru fiecare pacientă. ^(1,18,19)	Ib
Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanțul pre-terapeutic să cuprindă ca investigații minime obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> - anamneza, examen clinic al sânelui, bilateral, și al axilelor; - examinare mamografică bilaterală, față și profil și/sau examinare ecografică bilaterală mamară; examinare ecografică/clinică a ganglionilor axilari/supraclaviculari; opțional IRM în caz de tumori oculte mamografic; - examen biopsic al tumorii mamare suspecte și al adenopatiilor suspecte imagistic și/sau clinic (rezultat anatomopatologic și imunohistochimic); - consiliere genetică dacă există risc crescut pentru cancer de sân ereditar; - consilierea prezervării fertilității și test de sarcină la pacientele aflate la vârstă fertilă; - stabilire status menopauzal - analize laborator: hemoleucograma, teste hepatice și renale, fosfataza 	A

Argumentare	alcalină și calciu seric Aceste investigații încadrează pacienta în diferite stadii de boală (vezi Anexa 8). (1,3,15,20)	Ib
Opțiune	Medicul poate indica și alte investigații precum: <ul style="list-style-type: none"> – CT toracic, cerebral cu substanță de contrast – CT abdomen și pelvis cu substanță de contrast sau IRM – scintigrafie osoasă – PET-CT în cazul examinărilor standard incerte în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> – în prezența unui sindrom biochimic sau/și clinic sugestiv pentru metastaze la distanță în stadiile I și II (simptomatologie neurologică, dureri osoase, nivel crescut de fosfatază alcalină, simptome pulmonare, teste hepatice modificate, examen clinic și imagistic abdominal/pelvin modificat, simptome abdominale) – în stadiile avansate loco-regional sau metastatice. 	B
Argumentare	Prezența metastazelor la distanță modifică planul terapeutic chiar și în cazuri aparent încadrabile în stadii incipiente local. (1,20-22)	III
Standard	Toate cazurile confirmate histopatologic malign trebuie discutate, preoperator și postoperator, în cadrul unei comisii multidisciplinare (chirurg, oncolog, radiolog, radioterapeut, anatomopatolog, plastician, genetician) pentru stabilirea planului de tratament individualizat.	B
Argumentare	Întâlnirile multidisciplinare pentru stabilirea tratamentului optim, individualizat al pacientelor cu cancer de sân au fost asociate cu o supraviețuire mai bună. (23,24)	III

7 CONDUITĂ

7.1 Considerații generale

Standard	Decizia terapeutică trebuie să fie luată în echipa multidisciplinară din care să facă parte, cel puțin, un: ginecolog/chirurg oncolog, oncolog medical, radioterapeut, anatomo-patolog, radiolog imagist, specializați în cancerul mamar.	E
Opțiune	Prezența în echipa multidisciplinară a altor specialiști: chirurg estetician, genetician, psiholog, asistentă medical, permite stabilirea unui plan detaliat de tratament. Este de dorit ca managementul pacienților cu cancer mamar să fie făcut în instituții/departamente cu un volum mare de cazuri și nu în instituții cu experiență redusă.	C
Argumentare	Cancerul mamar este a doua cea mai frecventă neoplazie (cea mai frecventă neoplazie în rândul femeilor), iar volumul de informații ce trebuie prelucrate și transmise pacienților necesită o preocupare specială pentru această patologie. (1,2,3,4)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să ia decizia terapeutică în funcție de caracteristicile tumorale (mărime, localizare, numărul leziunilor, afectarea ganglionară), biologia acesteia (tip HP/IHC), vârsta pacienților, statusul de performanță al acestora, bolile asociate.	E

Opțiune	În cazul pacientelor tinere, medicul poate lua în discuție posibilitatea evaluării și consilierii genetice (vezi Anexa 5).	C
Argumentare	Fiecare dintre particularitățile cazurilor discutate, poate modifica decizia terapeutică.	IV
Standard	Pentru pacientele tinere trebuie discutată posibilitatea conservării fertilității. În cazul în care aceasta este dorită, se va efectua înaintea inițierii tratamentului.	C
Argumentare	Inițierea tratamentului sistemic poate induce modificări ce fac imposibilă sau improbabilă conservarea fertilității. ⁽⁵⁻⁹⁾	IV
Standard	Tratamentul cancerului mamar incipient are ca obiectiv vindecarea.	B
Argumentare	Tratamentul cancerului mamar incipient are două obiective: controlul local și controlul la distanță al bolii. ⁽¹⁰⁾	IIa
Standard	Tratamentul chirurgical este, cel mai adesea, primul gest terapeutic în cancerele mamare incipiente.	C
Argumentare	Tratamentul locoregional este o condiție necesară pentru obținerea vindecării. ⁽¹¹⁻¹³⁾	IIa
Standard	Pentru cancerele mamare local-avansate, tratamentul sistemic precede tratamentul chirurgical.	B
Argumentare	Tratamentul sistemic are ca obiectiv scăderea dimensiunii tumorale, cu conversia către operabilitate (sau chirurgie conservatoare), precum și controlul metastazelor (regionale și/sau la distanță). ⁽¹⁴⁾	IIa
Standard	În cazul unui răspuns favorabil la tratamentul sistemic neoadjuvant, se va indica tratamentul chirurgical ulterior (conservator/radical), cu stadializare axilară, cu/fără reconstrucție mamară.	A
Argumentare	Tratamentul chirurgical are ca scop îndepărtarea posibilelor puncte de plecare pentru metastaze dintr-o leziune reziduală. ^(15,16)	Ib
Opțiune	Se poate practica un tratament chirurgical conservator sau o mastectomie radicală modificată în funcție de indicația medicală și dorința pacientei.	A
Argumentare	Tratamentul conservator trebuie asociat cu radioterapie adjuvantă (vezi Anexele 9 și 10). Rezultatul pe termen lung este asemănător în cazul ambelor abordări terapeutice chirurgicale. ^(17,18)	Ia
Standard	Post-operator, se indică radioterapie adjuvantă în cazul intervențiilor conservatoare sau după chirurgia radicală, în cazul prezenței factorilor de risc (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Radioterapie postoperatorie îmbunătățește controlul local al bolii și supraviețuirea. ^(19,20)	Ia

Opțiune	În cazul unui răspuns nefavorabil la tratamentul neoadjuvant sistemic (citostatic sau endocrin), se poate opta pentru schimbarea tratamentului sistemic sau pentru radioterapie pre-operatorie.	B
Argumentare	Aplicarea tratamentului chirurgical în cazurile avansate ce nu răspund la tratament sistemic, nu se va efectua, tratamentul ales fiind schimbarea regimului de chimioterapie sau radioterapie. ^(15,21-23)	IIa
Standard	În cazul unui răspuns favorabil la radioterapie, se indică mastectomie radicală modificată și explorarea axilei.	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată asigură un control bun loco-regional. ⁽²⁴⁾	IIa
Standard	În cazul în care răspunsul la tratamentul sistemic sau local (radioterapie) nu este favorabil pentru practicarea actului chirurgical, medicul va considera cazul inoperabil și se va stabili varianta optimă de tratament cu intenție paliativă.	B
Argumentare	Vindecarea poate fi considerată drept obiectiv terapeutic în cazul pacienților cu recidivă locoregională (sân, perete toracic, ganglioni axilari). ⁽²⁴⁾	IIb
7.2 Strategii și mijloace terapeutice		
7.2.1 <u>Tratament chirurgical</u>		
Standard	Secvențialitatea tratamentelor aplicate pacientei cu cancer mamar non-metastatic se stabilește în comisie multidisciplinară. Contraindicațiile tratamentului chirurgical practicat ca prima secvență a terapiei: – Tumoră cT4 – Ganglioni axilari cN2, N3 – Carcinom inflamator – Tumori mari relativ la dimensiunea sânelui la paciente care doresc tratament conservator.	B
Standard	Formele local avansate trebuie tratate neoadjuvant pentru a le converti în cazuri operabile radical/conservator și pentru a reduce riscul de progresie sistemică pentru formele biologic agresive (vezi Anexa 12).	B
Argumentare	Calitatea tratamentului chirurgical locoregional este o primă condiție pentru obținerea vindecării. ^(15,25,26,27,28)	IIa
Opțiune	Tumorile la care se anticipează un răspuns bun la terapia neoadjuvantă (formele triplu negative sau HER2 amplificate) sau la care se constată reducerea semnificativă a dimensiunilor sub terapie, până la limita infraclinică, se pot marca pre- sau în timpul terapiei cu marker tisular (semințe radioactive, clips radioopac etc) pentru a face posibilă intervenția conservatoare.	C
Argumentare	Terapia neoadjuvantă are și rolul de a facilita intervenția conservatoare și de a reduce rata de recidivă și a crește supraviețuirea. Patul tumoral trebuie marcat pentru a-l putea repera în cazul răspunsului clinic complet. ^(29,30,31)	IV
Standard	Medicul trebuie să nu indice efectuarea unui număr mai mic de cure de chimioterapie decât cele recomandate standard în ghid în neoadjuvanță, pentru a facilita intervenția chirurgicală conservatoare.	A
Argumentare	Tratamentul neoadjuvant efectuat complet/standard poate duce la obținerea	Ib

	răspunsului patologic complet corelat cu creșterea supraviețuirii. ^(15,32-36)	
Opțiune	Se poate practica tratamentul conservator sau mastectomia radicală modificată, funcție de indicația medicală și opțiunea pacientei.	A
Argumentare	Chirurgia conservatoare urmată de radioterapie și mastectomia radicală modificată au valoare egală în ceea ce privește supraviețuirea și controlul local. ^(15,32-36)	Ib
7.2.1.1 Tratamentul chirurgical conservator		
Standard	În cadrul chirurgiei conservatoare, pentru pacientele cu cancer mamar confirmat histopatologic biptic, trebuie să se practice:	A
	<ul style="list-style-type: none"> - excizia locală largă a tumorii, cu verificarea marginilor de rezecție a tumorii (vezi Anexa 9) - excizia ganglionilor sentinela, cu verificare HP extemporaneu sau evidarea ganglionară a stațiilor axilare I și II dacă statusul acestora este cel puțin cN1 sau sentinela cu metastaze la extemporaneu; 	
Argumentare	Marginile de rezecție libere de tumoră reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local. 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. ^(15, 26, 37-39)	Ia
Standard	Trebuie să se respecte contraindicațiile absolute ale chirurgiei conservatoare (vezi Anexa 9).	B
Argumentare	Nerespectarea contraindicațiilor absolute ale chirurgiei conservatoare sunt asociate cu un risc crescut de recidiva locală precum și cu un risc de rezultat cosmetic nesatisfacător și apar din imposibilitatea obținerii unui control local adecvat sau datorită contraindicațiilor radioterapiei. ^(15,26,39-45)	Ila
Standard	Trebuie să se respecte contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare (vezi Anexa 9).	B
Argumentare	Nerespectarea contraindicațiilor relative ale chirurgiei conservatoare crește riscul recidivei locale, al rezultatelor cosmetice precare sau al tratamentului neadecvat. Radioterapia nu este lipsită de efecte secundare, ea alterând structura țesuturilor sânelui și făcând mai dificil de interpretat o mamografie ulterioară și examinarea sânelui. Utilizarea ei exclude posibilitatea iradierii ulterioare și conservarea sânelui în cazul dezvoltării unui cancer metacron. ^(15,26,46)	Ila
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 să se indice tratamentul sistemic inițial neo-adjuvant (vezi Anexa 12).	A
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 sânul. ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾	Ib
7.2.1.2 Tratamentul chirurgical radical		
Standard	Echipa multidisciplinară trebuie să recomande ca tratament chirurgical radical standard, atunci când acesta este indicat, mastectomia radicală modificată (vezi Anexa 10).	A
Argumentare	Mastectomia radicală modificată permite controlul local al bolii și poate contribui la vindecarea pacientei în contextul tratamentului multimodal.	Ib

În cazul CDIS în care nu se poate ajunge la margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun sau în cazul unor leziuni întinse pe mai multe cadrane mastectomia este preferabilă. Marginile de rezecție pozitive precum și formele inflamatorii necesită mastectomie pentru controlul bolii. ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

Standard	În mastectomia radicală modificată trebuie să se includă pe lângă excizia glandei mamare în totalitate și identificarea ganglionului sentinelă sau limfadenectomia axilară (vezi Anexa 9).	A
Argumentare	Statusul ganglionilor axilari este considerat un factor prognostic important 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. ^(17,54,55)	Ib
Standard	Atunci când este indicată (ganglion sentinela pozitiv, adenopatii palpabile clinic sau identificabile și suspecte ecografic), limfadenectomia axilară se adresează stațiilor I și II.	B
Argumentare	Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară. Limfadenectomia axilară are valoare de stadializare. ^(17,50,55,56)	IIa
Recomandare	Se practică extirparea adenopatiilor decelate intraoperator, dacă sunt suspecte de metastaze.	B
Argumentare	Limfadenectomia extensivă implică riscuri mai mari (edemul brațului, anchiloză scapulo-humerală). ⁽⁵⁷⁾	III

7.2.1.3 Tratamentul recidivelor loco-regionale

Standard	Cancerul mamar manifestat ca recidivă locoregională izolată ar trebui tratat cu viză curativă:	A
	<ul style="list-style-type: none"> - După terapie conservatoare anterior: mastectomie; - După mastectomie fără RT: excizie completă și RT locoregională; - După mastectomie cu RT adjuvantă: excizie completă +/- reiradiere limitată; - Recidive nerezecabile: RT radicală sau terapie sistemică, urmată de excizie dacă e convertită la operabilitate. 	
Argumentare	Tratamentul recidivei locoregionale izolate poate fi însoțit de controlul bolii pe o perioadă îndelungată. ⁽⁵⁸⁾	Ib
Standard	Terapia cancerului mamar metastazat se realizează în echipă multidisciplinară și are ca și viză paliativă, cu scopul de a menține sau ameliora calitatea vieții și de a prelungi, în măsura posibilităților, supraviețuirea.	B
Argumentare	Cancerul mamar metastazat reprezintă o afecțiune incurabilă în marea majoritate a cazurilor. ⁽⁵⁸⁾	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 (polichimioterapie) sau iradiantă, aceasta din urmă precedată sau nu de o excizie chirurgicală a recidivelor locoregionale. ⁽⁵⁸⁾	III

7.2.2 Radioterapia

Standard	Decizia de radioterapie se bazează pe caracteristicile biologice ale tumorii, riscul individual de recidivă loco-regională și potențialul beneficiu adus de tratament.	B
-----------------	--	----------

	Vârsta pacientului, statusul de performanță, comorbiditățile, efectele secundare ale radioterapiei și preferința pacientei trebuie avute în vedere în alegerea terapiei (vezi Anexa 11).	
Argumentare	Scopul administrării radioterapiei este evitarea recidivelor locale și la distanță ale bolii. Radioterapia este eficientă atât cu intenție curativă cât și paliativă.	IIa
Standard	Echipe multidisciplinare va recomanda planificarea individualizată a tratamentului.	C
Argumentare	Este important să se ofere un tratament optim și individualizat în fiecare caz, pentru a crește eficiența iradierii și a scădea efectele secundare acute și tardive.	IV
Standard	Dacă nu este indicată chimioterapia, intervalul optim de timp între intervenția chirurgicală și debutul iradierii adjuvante este de 4-8 săptămâni.	A
Argumentare	Începerea tratamentului la mai mult de 20 săptămâni de la chirurgie scade eficiența acestuia. ⁽⁵⁹⁾	Ib
Standard	Radioterapia întregului sân este indicată în cazurile de CDIS operat conservator.	A
Argumentare	Radioterapia întregului sân reduce riscul de recidivă mamară ipsilaterală cu 50%, indiferent de mărimea tumorii, margini, vârstă sau hormonoterapie adjuvantă. ^(60,61)	Ib
Standard	Medicul trebuie să nu recomande de rutină radioterapia după mastectomie în CDIS (vezi Anexa 11)	A
Argumentare	Folosirea RT postmastectomie în CDIS trebuie decisă individual, în cazuri bine selecționate. ⁽⁶²⁾	Ib
Standard	Radioterapia întregului sân este indicată în cazurile de cancer mamar operat conservator (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Radioterapia adjuvantă reduce atât riscul de recidivă (locoregională și la distanță) cât și mortalitatea legată de cancerul mamar, în cazurile incipiente operate conservator. ^(19,26)	Ib
Recomandare	Medicului îi este recomandat să indice iradierea "boost" (suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral) în cazurile cu vârstă sub 50 ani, tumori slab diferențiate (G3), carcinom ductal in situ extensiv, invazie limfovaculară, margini de rezecție focal invadate sau <1mm (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Iradierea "boost" (suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral) crește suplimentar (cu încă 50%) controlul local în cazurile cu risc crescut de recidivă locoregională. ^(63,64)	Ib
Standard	Atât fracționarea convențională, cât și hipofracționarea reprezintă opțiuni valabile pentru radioterapia adjuvantă a cancerului mamar operat conservator. (Anexa Radioterapie). Hipofracționarea este <i>preferată</i> în cazul pacientelor > 50 ani cu tumori pT1,2 pN0, G1-2, operate conservator cu margini negative.	A
Argumentare	Fracționarea convențională și hipofracționarea au avut rezultate și efecte secundare similare în cazurile de cancer mamar operat conservator (vezi Anexa 11). ^(65,66)	Ib
Opțiune	Iradierea accelerată parțială a sânelor reprezintă o variantă de radioterapie adjuvantă pentru cazurile care întrunesc următoarele condiții: vârstă ≥ 50 ani; tumori unicentrice/unifocale de carcinom ductal invaziv pT1 (≤ 2cm); margini	B

Argumentare	negative \geq 2mm, ER pozitive, BRCA negative și fără invazie limfovaculară. Iradierea accelerată parțială a sânului reduce timpul total de tratament și tratează doar zona din vecinătatea patului tumoral, unde apar majoritatea recidivelor. Nu este o modalitate de iradiere adjuvantă unanim acceptată, în afara studiilor clinice, deoarece nu există o perioadă de urmărire suficientă a pacientelor (vezi Anexa 11). ⁽⁶⁷⁻⁷²⁾	III
Standard	Radioterapia postmastectomie este indicată la pacientele cu ganglioni axilari invadați (independent de numărul de ganglioni pozitivi și de tratamentul sistemic administrat) precum și în cazurile pT3, pT4 sau cu rezecții incomplete R1, independent de starea ganglionilor regionali (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Radioterapia postmastectomie, în cazurile în care are indicație, reduce rata de recidivă (locoregională și la distanță) și reduce mortalitatea prin cancer mamar. Beneficiul asupra supraviețuirii globale este prezent atât la pacientele în pre- cât și în postmenopauză, independent de administrarea tratamentului sistemic. ^(20,26,73)	Ia
Opțiune	Comisia oncologică poate avea în vedere indicația de radioterapie postmastectomie și pentru cazurile pT2pN0 care au o asociere de factori de risc pentru recidivă locoregională, precum: vârsta <50 ani, margini de rezecție <1mm, invazie limfovaculară, receptori estrogenici (RE) și receptori progesteronici (RP) negativi, G3 (vezi Anexa 11).	B
Argumentare	Radioterapia crește controlul local în cazurile cu asociere de factori de risc, conform unor date retrospective (vezi Anexa 11). ^(73,74)	IIb
Standard	Radioterapia regiunilor ganglionare regionale (iradierea regională) este indicată, după tratamentul conservator sau mastectomie, la pacientele cu ganglioni regionali pozitivi.	B
Argumentare	Dacă există invazie tumorală la nivelul ganglionilor axilari, radioterapia regională reduce riscul de recidivă regională și la distanță și crește intervalul liber de boală. Aceste beneficiu este independent de numărul de ganglioni invadați. ⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾	Ila
Standard	După chirurgia conservatoare care urmează tratamentului sistemic neoadjuvant este indicată radioterapia adjuvantă la nivelul sânului ipsilateral restant. Dacă există ganglioni axilari pozitivi după tratamentul sistemic neoadjuvant este indicată iradierea regiunilor limfatice: ganglionii supra și infraclaviculari, mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă.	A
Argumentare	Radioterapia adjuvantă reduce atât riscul de recidivă (locoregională și la distanță) cât și mortalitatea legată de cancerul mamar, în cazurile avansate locoregional operate conservator după tratamentul sistemic neoadjuvant. ^(15,80,81)	Ib
Recomandare	După mastectomia care urmează tratamentului sistemic neoadjuvant se recomandă iradierea peretelui toracic și a regiunilor limfatice: ganglionii supra și infraclaviculari, +/- mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă. Dacă există ganglioni axilari pozitivi după tratamentul sistemic neoadjuvant este indicată iradierea peretelui toracic și a regiunilor limfatice: ganglionii supra și infraclaviculari, mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă.	B
Argumentare	Radioterapia adjuvantă reduce atât riscul de recidivă (locoregională și la distanță) cât și mortalitatea legată de cancerul mamar, în cazurile avansate locoregional operate prin mastectomie, după tratamentul sistemic neoadjuvant. ^(15,80,82,83)	Ila

Opțiune	Radioterapia poate fi o opțiune pentru tumorile nerezecabile după tratament sistemic neoadjuvant. Se vor iradia sânul și ganglionii regionali. Răspunsul la radioterapie se evaluează după 45-50 Gy pentru selecția cazurilor care devin rezecabile (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	În unele studii, pacientele cu răspuns patologic complet după tratamentul sistemic și radioterapie preoperatorie au avut un trend de îmbunătățire a intervalului liber de boală și a supraviețuirii globale. ^(21,22,84)	Ib
Standard	În cazul pacientelor cu cancer mamar și metastaze la distanță la momentul diagnosticului, decizia privind radioterapia locoregională sau paliativă trebuie luată individualizat, în echipă multidisciplinară.	B
Argumentare	Radioterapia poate crește controlul locoregional și calitatea vieții pacientelor cu cancer mamar metastatic.	III
Standard	Pacientele cu Boală Paget a sânului, tratate conservator, care asociază leziuni invazive sau CDIS în sân, vor avea indicație de radioterapie adjuvantă a sânului. Pentru tumorile care asociază și invazia ganglionilor regionali se asociază iradierea regională la radioterapia întregului sân (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Radioterapia are rolul de a crește controlul locoregional. ⁽⁸⁵⁻⁹⁰⁾	Ib
Opțiune	Iradierea "boost" (suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral) se poate recomanda în cazurile CDIS cu: vârsta sub 50 ani, grad nuclear crescut, tumoră mare, margini de rezecție <2mm.	B
Argumentare	Iradierea "boost" nu este recomandată uzual în toate cazurile CDIS, poate fi luată în considerare individual, după iradierea sânului, în cazurile cu risc crescut de recidivă. ⁽⁹¹⁾	IIa
Standard	Pacientele cu tumori Phyllodes borderline și maligne tratate conservator vor avea indicație de radioterapie adjuvantă.	A
Argumentare	Radioterapia are rolul de a crește controlul locoregional, dar nu influențează rata de recidivă la distanță și supraviețuirea. ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾	Ia
7.2.3 <u>Tratamentul sistemic. Considerații generale</u>		
Standard	Decizia privind tratamentul adjuvant sistemic se bazează pe caracteristicile biologice ale tumorii, riscul individual de recidivă și potențialul beneficiu adus de tratament.	B
Argumentare	Vârsta, statusul de performanță, comorbiditățile, efectele secundare ale tratamentului și preferința pacientei trebuie avute în vedere în alegerea terapiei (vezi Anexa 12). Scopul administrării tratamentului adjuvant este evitarea recidivelor locale și la distanță ale bolii.	IIa
Recomandare	Se recomandă începerea tratamentului la 2-6 săptămâni după intervenția chirurgicală.	A
Argumentare	Începerea tratamentului la mai mult de 12 săptămâni de la chirurgie scade eficiența acestuia. ⁽⁹⁵⁾	Ia
Standard	Decizia terapeutică se va baza pe subtipurile moleculare ale cancerelor mamare. În practică se utilizează surogatele fenotipice ale acestora determinate IHC prin	A

	evaluarea expresiei RE, RPg, Her2, Ki67 (vezi Anexele 7 și 14). ⁽⁹⁶⁾	
Opțiune	Atunci când sunt disponibile, testele genomice pot aduce informații utile prognostice și predictive.	A
Argumentare	Tratamentul adjuvant urmărește obținere unui beneficiu maximal, cu evitarea toxicităților inutile. ⁽⁹⁷⁾	Ib
Standard	Pacientele cu cancerule luminale trebuie să primească tratament hormonal adjuvant. Pentru cancerule luminal A, acesta este, în cele mai multe situații, singurul tratament adjuvant sistemic necesar (vezi Anexa 7).	A
Opțiune	Chimioterapia poate fi utilizată în cancerule luminal A în cazul unui risc crescut de recidivă (afectare tumorală a ≥ 4 ganglioni axilari, ≥T3, G3).	A
Argumentare	Chimioterapia aduce un beneficiu limitat în acest tip de cancer. ⁽⁹⁸⁾	Ia
Standard	Pentru pacientele cu cancerule luminale B, Her2- recomandarea tratamentului chimioterapic sistemic este dificilă și controversată.	C
Argumentare	Cel mai adesea se recomandă chimioterapie adjuvantă pe baza riscului de recidivă dat de mărimea tumorii, prezența IVL, gradului de diferențiere, nivelului scăzut al RE sau absența RP, nivelului crescut Ki67. ^(26,96)	IV
Opțiune	Medicul poate utiliza testele genomice pentru a permite determinarea riscului de recidivă, precum și a potențialului beneficiu al chimioterapiei. ^(97, 99-102)	A
Recomandare	Pentru pacienții cu cancerule luminal B, Her2+ se recomandă chimioterapie, hormonoterapie și tratament anti-Her2. ^(97, 99-102)	A
Opțiune	Omiterea tratamentului citostatic nu este recomandată, dar poate fi făcută în anumite situații care țin de contraindicațiile medicale ale acestui tratament, caracteristicile pacienților sau refuzul categoric al acestora. ⁽¹⁰³⁾	B
Opțiune	Pentru tumorile mici, fără afectare ganglionară, tratamentul cu Paclitaxel săptămânal a dovedit rezultate foarte bune în ceea ce privește intervalul liber de boală. ⁽¹⁰⁴⁾	B
Standard	Pentru pacienții cu cancerule Her2+ non-luminale se recomandă chimioterapie și tratament anti-Her2, cu excepția tumorilor foarte mici (T1aN0).	A
Argumentare	Beneficiul chimioterapiei și al tratamentului anti-Her nu au fost dovedite în cazul tumorilor T1aN0.	Ib
Standard	Pentru pacienții cu cancerule triplu-negative se recomandă chimioterapie adjuvantă. Excepție pot face situațiile cu tumori mici, cu histologie considerate neagresivă (apocrin, adenoid chistic) (vezi Anexa 12).	A
Argumentare	Aceste tipuri histologice au un prognostic foarte bun și risc scăzut de recidivă, în	Ib

	absența unui tratament sistemic.	
Standard	Medicul trebuie să nu indice combinarea chimioterapiei cu hormonoterapia.	A
Argumentare	Utilizarea concomitentă a chimioterapiei și hormonoterapiei a avut efect detrimental. ⁽¹⁰⁵⁾	Ib
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea tratamentului anti-Her2 concomitent cu chimioterapia (fără antracicline). Tratamentul anti-Her2 poate fi administrat concomitent cu hormonoterapia și radioterapia.	A
Argumentare	Administrarea concomitentă a chimioterapie și a tratamentului anti-Her este mai eficientă decât administrarea secvențială. ⁽²³⁶⁾	Ia
Standard	Hormonoterapia se poate administra concomitent cu radioterapia.	C
Argumentare	Nu există dovezi care să confirme creșterea toxicităților sau scăderea eficienței.	IV
Standard	Chimioterapia precede radioterapia.	B
Argumentare	Administrarea tratamentului sistemic înaintea RT scade semnificativ riscul de metastazare. ⁽²³⁷⁾	Ila
7.2.3.1 Chimioterapia		
Standard	Medicul trebuie să indice chimioterapia ca tratament adjuvant în aproape toate cazurile de cancer triplu-negativ, Her2+, precum și în cancerile luminale cu risc crescut (vezi Anexa 12).	A
Argumentare	Beneficiul chimioterapiei este mai important în cazul tumorilor cu RE negativi. ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾	Ib
Standard	Chimioterapia se administrează pentru o perioadă de 12-24 săptămâni (4-8 cicluri).	A
Standard	Regimurile cu densificarea dozei (la 14 zile) și susținerea funcției medulare cu G-CSF sunt preferate.	A
Argumentare	Administrarea regimurilor cu densificarea dozei scade riscul de recidivă cu 15% și mortalitatea cu 13%, comparativ cu administrarea la 3 săptămâni. ⁽¹⁰⁸⁾	Ia
Standard	Cele mai frecvent utilizate regimuri conțin antracicline și taxani (vezi Anexa 12).	A
Opțiune	La pacienți selectați (cu risc pentru complicații cardiace) pot fi utilizate regimuri care nu conțin antracicline.	A
Argumentare	Adăugarea taxanilor crește eficiența chimioterapiei, independent de vârstă, afectarea ganglionară, mărimea tumorii, gradul de diferențiere al acesteia, prezența RE. ^(98,109,110)	Ia
Standard	Utilizarea secvențială a antraciclinelor și taxanilor este superioară utilizării lor concomitente.	A

Argumentare	Utilizarea antraciclinelor și taxanilor scade mortalitatea cu o treime. ^(98,111,112)	Ia
Standard	Nu există date prospective care să susțină utilizarea sărurilor de platină în tratamentul adjuvant al cancerelor mamare triplu-negative (indiferent de statusul mutațional BRCA), de aceea și în aceste cazuri medicul trebuie să indice regimurile standard de tratament.	C
Argumentare	Lipsa dovezilor privind eficiența nu justifică creșterea toxicității induse de tratamentul cu săruri de platină.	IV
7.2.3.2 Hormonoterapia		
Standard	Medicul trebuie să indice hormonoterapia pacientelor cu RE pozitivi ($\geq 1\%$), indiferent de utilizarea chimioterapiei sau terapiei anti-Her2. Alegerea tratamentului se face în funcție de statusul menopauzal, dar este avut în vedere profilul de toxicitate al agentului ales (vezi Anexa 12).	A
Argumentare	Tratamentul hormonal este un tratament țintit, cu efecte secundare minime. ^(112,113)	Ia
Standard	Tratamentul hormonal standard pentru pacientele în premenopauză este Tamoxifen 20 mg/zi, 5-10 ani.	A
Argumentare	Tratamentul cu Tamoxifen a scăzut rata recidivelor și a crescut supraviețuirea. ⁽²³⁸⁾	Ia
Opțiune	La pacientele în premenopauză cu risc crescut (care au necesitat chimioterapie adjuvantă), adăugarea supresiei ovariene îmbunătățește supraviețuirea fără semne de boală, dar nu a confirmat vreun beneficiu privind supraviețuirea.	B
Argumentare	Durata supresiei ovariene nu este clar stabilită, dar se consideră acceptabilă o perioadă de 2-5 ani. ⁽¹¹⁴⁾	III
Standard	Utilizarea inhibitorilor de aromatază este posibilă la pacientele în premenopauză, numai împreună cu supresia funcției ovariene.	B
Argumentare	Combinăția dintre Exemestan și supresia ovariană a demonstrat scăderea riscului de recidivă la distanță cu 10-15%. ⁽¹¹⁵⁾	III
Standard	Pentru pacientele care devin postmenopauzale în primii 5 ani de tratament hormonal, medicul va indica schimbarea Tamoxifenului cu Letrozol/Anastrozol (pentru o perioadă de până la 5 ani).	B
Argumentare	Schimbarea aceasta scade riscul de recidivă. ⁽¹¹⁶⁾	III
Standard	Medicul va continua administrarea tratamentului cu Tamoxifen, în cazurile cu risc crescut, pentru 10 ani.	C
Argumentare	Administrarea tratamentului cu Tamoxifen pentru 10 ani, în cazurile cu risc crescut scade mortalitatea. ⁽¹¹⁷⁾	IV
Opțiune	Pentru pacientele în postmenopauză se pot utiliza Tamoxifenul și inhibitorii de aromatază (steroidieni sau non-steroidieni), ca tratament adjuvant hormonal.	A
Argumentare	Atât Tamoxifenul, cât și inhibitorii de aromatază scad riscul de recidivă și cresc supraviețuirea în cazul pacientelor în postmenopauză.	Ia

Standard	Inhibitorii de aromatază scad riscul de recidivă, dar nu îmbunătățesc semnificativ statistic supraviețuirea.	B
Argumentare	Inhibitorii de aromatază pot fi utilizați de la început (Letrozol, Anastrozol, Exemestan), după 2-3 ani de Tamoxifen (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) sau după 5 ani de Tamoxifen (Letrozol, Anastrozol). ^(116,118-120) Prelungirea duratei de tratament cu inhibitori de aromatază peste 5 ani, îmbunătățește intervalul liber de boală, dar nu și supraviețuirea. ⁽¹²¹⁾	IIa
7.2.3.3 Tratamentul anti-Her2		
Standard	Trastuzumab este un anticorp monoclonal utilizat în tratamentul pacienților cu cancer mamar Her2+, cu ganglioni pozitivi sau cu tumori > 1 cm și ganglioni negativi (vezi Anexa 12).	A
Argumentare	Trastuzumab împreună cu chimioterapia îmbunătățește intervalul liber de boală cu 10% și supraviețuirea cu 9% la 10 ani, comparativ cu chimioterapia singură. ⁽¹²²⁻¹²⁵⁾	Ia
Standard	Durata tratamentului adjuvant este de 1 an.	A
Argumentare	Trialurile clinice randomizate nu au reușit să dovedească în mod clar non-inferioritatea în cazul utilizării pe o durată mai mica de un an, dar nici un beneficiu pentru utilizarea pe o perioadă de 2 ani. ⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾	Ib
Standard	În tratamentul neoadjuvant, dubla blocadă cu Trastuzumab și Lapatinib sau Trastuzumab și Pertuzumab a îmbunătățit rata răspunsului patologic complet (RPC), dar fără îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung.	B
Opțiune	Combi-nația Trastuzumab cu Pertuzumab este înregistrată în UE pentru tratamentul neoadjuvant al cancerelor mamare Her2+ cu risc mare de recidivă.	C
Argumentare	Dubla blocadă Her2 crește rata RPC, care este un factor prognostic pozitiv pentru acest subtip de cancer mamare. ⁽¹³⁰⁾	IV
Standard	Combi-nația Trastuzumab cu Pertuzumab este înregistrată în UE pentru tratamentul adjuvant al cancerelor mamare Her2+ cu risc mare de recidivă.	B
Argumentare	Dubla blocadă Her2 scade riscul de recidivă pentru cancerle cu risc înalt (ganglioni pozitivi, RE negativi). ^(130,131)	III
Standard	Neratinib este înregistrat în UE pentru tratamentul adjuvant al cancerelor mamare Her2+, cu RE+, care au urmat tratament adjuvant cu Trastuzumab un an de zile și nu au recidivat.	A
Argumentare	Tratamentul cu Neratinib timp de un an, după tratamentul cu Trastuzumab a scăzut semnificativ statistic rata de recidivă loco-regională și la distanță. ^(132,133)	Ib

7.2.3.4 Tratamentul sistemic neoadjuvant

Standard	În cazurile local avansate sau care necesită chirurgie radicală, medicul va indica tratament sistemic ca prim gest terapeutic (vezi Anexa 12).	A
Argumentare	Tratamentul sistemic neoadjuvant poate converti la chirurgie tumorile inoperabile, convertește la chirurgie conservatoare cazurile pentru care inițial s-a propus chirurgie radicală, diminuează amploarea explorării axilei și permite posibilitatea de a evalua răspunsul clinic la un anumit tratament. Stabilirea cu acuratețe a stadiului clinic al bolii este esențială, deoarece nu toate pacientele sunt candidate pentru terapia neoadjuvantă.	Ia
Standard	Studiile clinice randomizate au demonstrat rezultate similare pe termen lung, dacă tratamentul se administrează înainte de operație (neoadjuvant) sau ulterior acesteia (adjuvant). ⁽¹⁴⁾	A
Standard	Atunci când se decide administrarea tratamentului pre-operator, medicul trebuie să indice ca acesta să fie administrat complet înaintea chirurgiei. Răspunsul clinic la tratament se va evalua periodic. În cazul în care se constată progresia bolii, se recomandă schimbarea tratamentului sistemic sau chirurgie (dacă este posibilă). Principiile tratamentului locoregional sunt aceleași ca în cazul pacientelor cu tratament adjuvant.	B
Argumentare	Răspunsul patologic complet la tratamentul neoadjuvant se corelează pozitiv cu un interval liber de boală crescut și cu supraviețuirea bună pe termen lung, în special dacă tot tratamentul propus este administrat înaintea operației. Corelația pozitivă între răspunsul patologic complet și rezultatele pe termen lung este cea mai importantă în cazul cancerelor mamare triplu-negative, mai puțin semnificativă pentru cancerelor Her2 amplificate și cea mai slabă în cazul cancerelor mamare cu receptori estrogenici pozitivi. ^(32,134)	III
Standard	Regimurile de chimioterapie utilizate în tratamentul neoadjuvant sunt aceleași cu cele utilizate în tratamentul adjuvant.	A
Opțiune	Pentru pacientele cu cancer mamare triplu-negative (în special cu mutație BRCA) medicul poate recomanda adăugarea sărurilor de platină în tratamentul neoadjuvant.	A
Argumentare	Adăugarea sărurilor de platină crește rata RPc. ^(135,136)	Ib
Standard	Medicul trebuie să nu recomande administrarea tratamentului chimioterapic adjuvant, chiar în absența RPc, dacă au fost administrate toate cele 4-8 cicluri de chimioterapie planificate.	B
Opțiune	În cazul pacientelor cu cancer mamare triplu-negative la care nu s-a obținut RPc, se poate utiliza Capecitabina în tratamentul adjuvant.	B
Argumentare	Administrarea a 6-8 cicluri de Capecitabină a scăzut mortalitatea pentru cazurile triplu-negative. ⁽¹³⁷⁾	III
Standard	Tratamentul hormonal neoadjuvant este o alternativă pentru pacienții cu cancer mamare cu receptori estrogenici pozitivi, cu risc scăzut, cu tipuri histopatologice care nu răspund la chimioterapie (c.lobular) sau în cazul unor comorbidități care contraindică chimioterapia (vezi Anexa 12).	B

Argumentare	Ratele de răspuns la tratamentul citostatic în aceste situații sunt foarte scăzute și nu justifică toxicitatea adusă de chimioterapie. ⁽¹³⁸⁾	IIa
Standard	Medicul trebuie să recomande pacientelor în post-menopauză tratamentul neoadjuvant endocrin.	B
Argumentare	Datorită lipsei datelor, în cazul pacientelor în premenopauză, această abordare nu este recomandată de rutină.	IIa
Standard	Durata tratamentului neoadjuvant hormonal nu este clar stabilită; hormonoterapia neoadjuvantă trebuie administrată atâta timp cât se obține un răspuns tumoral.	B
Argumentare	Progresia tumorală sub tratament sugerează rezistență la tratament; se recomandă intervenția chirurgicală, iar dacă nu este posibilă, schimbarea tratamentului (sistemic sau RT).	IIa
Standard	Tratamentul anti-Her2 (Trastuzumab sau Trastuzumab cu Pertuzumab) se administrează concomitent cu tratamentul chimioterapic non-antraciclinic neoadjuvant.	B
Argumentare	Adăugarea agenților anti-Her2 la chimioterapie crește rata RPc.	IIa

7.2.3.5 Alte terapii adjuvante

Opțiune	Medicul poate indica utilizarea (off-label) bisfosfonaților în tratamentul adjuvant al cancerelor mamare cu RE+ pentru creșterea eficienței tratamentului hormonal.	B
Argumentare	Adăugarea Ac. zoledronic scade riscul absolut cu 3,4% pentru intervalul liber de boală și cu 2,2% pentru supraviețuirea generală. ⁽¹³⁹⁾	III
Opțiune	Medicul poate indica utilizarea Denosumab-ului în tratamentul adjuvant al pacientelor în postmenopauză care primesc hormonoterapie.	A
Argumentare	Acesta scade cu 50% riscul de producere al evenimentelor adverse osoase. ⁽¹⁴⁰⁾	Ib

7.3 Situații particulare

7.3.1 Carcinomul ductal in situ (CDIS) - Stadiul 0 (Tis N0 M0)

Standard	În cazul carcinomului ductal <i>in situ</i> (CDIS) prezentat clinic ca o tumoră , precizat histologic preoperator, se va opta pentru: excizia locală largă sau mastectomie simplă. Dacă pacienta este candidată pentru chirurgie conservatoare i se va recomanda excizie locală largă fără identificarea și evaluarea ganglionului sentinelă. Dacă pacienta nu este candidată pentru chirurgie conservatoare, i se va recomanda pe lângă mastectomie simplă și identificarea, evaluarea ganglionului sentinelă (vezi Anexa 15).	A
Argumentare	În caz de chirurgie conservatoare identificarea și excizia ganglionului sentinelă nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus (sub 4%). ⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁷⁾ În caz de mastectomie se recomandă identificare și excizia ganglionului sentinelă deoarece examenul patologic postoperator poate decela leziuni invazive. ⁽¹⁴⁸⁾	Ia
Standard	Medicul trebuie să asigure obligatoriu la efectuarea exciziei locale largi, margini de rezecție negative (vezi Anexa 6). În caz de margini de rezecție pozitive medicul va practica re-excizia iar în cazul în care acestea nu se obțin sau efectul cosmetic este compromis, va efectua mastectomia simplă cu identificarea și excizia	A

Argumentare	ganglionului sentinelă. Marginile de rezecție negative reprezintă o cerință esențială pentru obținerea controlului local. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾	Ia
Standard	În cazul CDIS cu leziune nepalpabilă, trebuie să se practice chirurgia conservatoare după reperarea preoperatorie a zonei suspecte imagistic cu fire metalice tip harpon. Piesa excizată prin reperaj preoperator cu harpon metalic trebuie radiografiată imediat post-excizie. În caz de margini nesigure pe piesa radiografiată, medicul va efectua re-excizia imediată în aria patului tumoral indicată de cartografierea convențională (vezi Anexa 16).	B
Argumentare	Reperarea preoperatorie a zonei are o acuratețe mare (>90%), ajutând astfel la practicarea cu succes a intervenției chirurgicale conservatoare. ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾	IIb
>Standard	Echipe multidisciplinară/medicul radioterapeut trebuie să indice asocierea radioterapiei mamare postoperatorii în caz de intervenție conservatoare (vezi Anexa 11).	A
Argumentare	Asocierea radioterapiei reduce riscul recidivelor locale. ^(144,152-154)	Ia
Standard	Trebuie să se indice mastectomia simplă (MS) în următoarele situații: – în cazurile de CDIS în care nu se pot obține margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun – în cazul unor leziuni întinse pe două sau mai multe cadrane.	B
Argumentare	Mastectomia este preferabilă în aceste cazuri pentru un control locoregional mai bun (vezi Anexa 9). ^(51-53,155)	IIa
7.3.2 Carcinomul lobular in situ (CLIS)		
Standard	În cazul unui carcinom lobular <i>in situ</i> (CLIS) trebuie să se indice excizia locală largă și urmărirea postoperatorie.	B
Argumentare	Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastazare ganglionară este redus. Urmărirea postoperatorie este necesară datorită riscului crescut de a dezvolta noi leziuni invazive sau in situ la nivelul aceluiași sân, contralateral sau la ambii săni (vezi Anexa 17). ⁽¹⁵⁶⁻¹⁶¹⁾	III
Opțiune	Se 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 (vezi Anexa 17). ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁶⁾	IIb
7.3.3 Tumorile Phyllodes borderline și malignă		
Standard	Medicul va suspiona o tumoră Phyllodes când va examina o tumoră mamară cu caracter clinic de fibroadenom, dar cu istoric de creștere rapidă în timp scurt.	B
Argumentare	Tumorile mamare cu caracter clinic de fibroadenom, dar cu istoric de creștere rapidă sugerează o tumoră Phyllodes (vezi Anexa 18). ⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾	III
Standard	În cazul unei suspiciuni clinice de tumoră Phyllodes va trebui să se indice investigații imagistice în scop diagnostic (ecografie, mamografie la femeile > 30 ani, iar în cazuri incerte, IRM)	B
Argumentare	Investigațiile imagistice pot ajuta la stabilirea diagnosticului de tumoră Phyllodes. ⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾	III

Standard	Pentru a stabili diagnosticul histopatologic de tumoră Phyllodes se va indica punția biopsie cu ac gros sau excizia chirurgicală.	B
Argumentare	Numai histopatologia fragmentelor recoltate prin punție biopsie cu ac gros sau excizie chirurgicală pot stabili diagnosticul de certitudine. ⁽¹⁷¹⁻¹⁷⁴⁾	III
Standard	În cazul diagnosticului histopatologic de tumoră Phyllodes borderline sau malignă, tumora fiind excizată local, medicul nu va efectua stadializarea axilară. Mastectomia poate fi efectuată pentru tratamentul tumorilor Phyllodes mari când excizia locală largă nu oferă un beneficiu cosmetic.	B
Argumentare	Incidența afectării ganglionilor axilari este redusă și nu există studii care să recomande această atitudine. ^(148,167,175)	IIb
Standard	În cazul tumorilor Phyllodes borderline tratate chirurgical prin excizie locală largă sau mastectomie, echipa multidisciplinară va indica supravegherea.	C
Argumentare	Riscul de recidivă locală este mic. ⁽¹⁴⁸⁾	IV
Recomandare	Pentru tumorile Phyllodes maligne, cu diametrul < 5 cm, tratate chirurgical conservator sau prin mastectomie, echipa multidisciplinară va recomanda radioterapia adjuvantă (sân sau peretele toracic). Pentru cele cu diametrul > 5 cm se recomandă evaluarea de către specialiștii în sarcoamele de părți moi (vezi Anexa 11).	C
Argumentare	Radioterapia reduce riscul de recidivă locală dar nu influențează intervalul liber de boală sau supraviețuirea globală. ⁽¹⁴⁸⁾	IV

7.3.4 Cancerul mamar în timpul sarcinii și postpartum

Standard	Investigațiile imagistice (mamografia) și cele diagnostice (biopsia) precum și intervenția chirurgicală trebuie efectuate ca și pentru femeia negravidă.	C
Argumentare	Investigațiile diagnostice și chirurgia nu afectează sănătatea fătului (vezi Anexa 19).	IV
Standard	Echipa multidisciplinară (obstetrician, oncolog medical, chirurgul ginecolog și radioterapeutul) trebuie să adapteze conduita terapeutică în funcție de vârsta sarcinii și de solicitarea exprimată 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. ^(176,177)	IIb
Standard	Tratamentul cancerului mamar diagnosticat în timpul sarcinii va fi adaptat stadiului clinic la prezentare și trimestrului de sarcină.	B
Argumentare	Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina. ⁽¹⁷⁸⁾	IIa

7.3.4.1 Cancerul mamar diagnosticat în trimestrul I de sarcină

Opțiune	În cazurile în care neoplasmul de sân este diagnosticat în primul trimestru de sarcină, echipa multidisciplinară/gineologul poate recomanda avortul terapeutic. Decizia va fi individualizată și va fi luată numai după o informare completă a pacientei.	B
Argumentare	Avortul terapeutic se recomandă datorită existenței riscului afectării produsului de concepție secundar tratamentelor propuse. ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾ Avortul terapeutic nu ameliorează prognosticul cancerului mamar. ^(178,182,183)	IIa
Standard	După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleași principii	B

Argumentare	terapeutice pentru tratamentul cancerului mamar ca și la femeia negravida. Tratamentul cancerului de sân trebuie să adere la aceleași standarde și nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii. ⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾	III
Standard	Echipa multidisciplinară/oncologul medical trebuie să nu indice chimioterapie în trimestrul I de sarcină, dacă pacienta dorește păstrarea sarcinii.	B
Argumentare	Administrarea chimioterapieii în primul trimestru de sarcină se asociază cu o incidență crescută de moarte fetală in utero și de malformații congenitale. ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾	III
Standard	Dacă gravida este diagnosticată cu un cancer mamar în stadiul I și este informată de echipa multidisciplinară, ea poate opta pentru chirurgia primară, conservatoare sau radicală.	C
Argumentare	Tratamentul chirurgical al cancerului mamar în sarcină trebuie să respecte aceleași standarde ca și la femeia negravida. ^(176,177,187)	IV
Standard	Dacă reevaluarea patologică postoperatorie nu recomandă terapia sistemică, pacienta va fi urmarită pe baza recomandărilor clinice, individualizat. Dacă reevaluarea patologică recomandă terapia sistemică, gravida va fi îndrumată către medicul oncolog medical pentru prescrierea acestei terapii numai după 14 săptămâni de gestație.	B
Argumentare	Gravida va fi evaluată de un specialist în medicină materno-fetală pentru a stabili vârsta sarcinii și data probabilă a nașterii. Chimioterapia este sigură în trimestrele doi și trei de sarcină. ^(176,177,187,188)	IIb
Standard	Dacă gravida este diagnosticată într-un stadiu de boală avansat local (II și III), ea va fi evaluată de echipa multidisciplinară pentru a stabili ordinea inițierii terapiei, sistemice sau locale. În cazul deciziei de începere a chimioterapieii aceasta va fi administrată numai după vârsta de 14 săptămâni (vârsta ecografică) (vezi Anexa 19).	B
Argumentare	Chimioterapia este contraindicată în trimestrul I de sarcină datorită riscului teratogen fetal. ^(176,177,179-181,187,188)	III
Standard	Dacă gravida diagnosticată în stadiul II sau III al bolii are ≤ 12 săptămâni de sarcină (ecografic), echipa multidisciplinară îi va oferi opțiunea întreruperii cursului sarcinii. În caz de refuz, chimioterapia va fi inițiată după 14 săptămâni.	B
Argumentare	Chimioterapia este contraindicată în trimestrul I de sarcină datorită riscului teratogen fetal. ^(176,177,179-181,187)	III
7.3.4.2 Cancerul mamar diagnosticat în trimestrul II și III de sarcină		
Standard	Pentru cancerul mamar diagnosticat în trimestrele II și III, planul terapeutic va fi stabilit în funcție de stadiul bolii. Echipa multidisciplinară va stabili ordinea inițierii terapiei, locale sau sistemice. Pentru stadiul I de boală se poate începe cu excizia chirurgicală urmată de terapia sistemică (vezi Anexa 19).	B
Argumentare	Tratamentul cancerului mamar în sarcină trebuie să respecte aceleași standarde ca și la femeia negravida. ^(176,177,187)	IIa
Standard	Dacă neoplasmul mamar este diagnosticat în stadiile II sau III, în trimestrul II sau	B

Argumentare	<p>III de sarcină, echipa multidisciplinară va recomanda chimioterapie urmată de tratament chirurgical, urmând ca radioterapia, dacă face parte din planul terapeutic, să fie amânată postpartum.</p> <p>Agenții chimioterapeutici utilizați curent în tratamentul inițial al pacienților cu cancer de sân sunt relativ siguri atunci când sunt administrați în trimestrul II și III de sarcină. ⁽¹⁸⁹⁾</p> <p>Radioterapia este contraindicată în trimestrul III de sarcină. ^(176,177,187)</p>	IIb
Standard	Pentru cazurile de cancer de sân diagnosticate în timpul sarcinii, echipa multidisciplinară poate indica drept primă opțiune mastectomia radicală modificată (MRM) (vezi Anexa 19).	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată are avantajul că în majoritatea cazurilor nu necesită radioterapie ulterioară, dăunătoare fătului. ⁽¹⁹⁰⁾	III
Opțiune	Echipa multidisciplinară poate indica în cazuri bine individualizate și atunci când pacienta optează, tratamentul conservator al sânelor (vezi Anexa 19).	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată are avantajul că în majoritatea cazurilor nu necesită radioterapie ulterioară, dăunătoare fătului. ⁽¹⁹⁰⁾	III
Opțiune	Echipa multidisciplinară poate indica în cazuri bine individualizate și atunci când pacienta optează, tratamentul conservator al sânelor.	B
Argumentare	<p>Tratamentul conservator poate fi o opțiune în cazul pacienților diagnosticate cu cancer de sân la sfârșitul trimestrului II sau începutul trimestrului III de sarcină, când radioterapia poate fi amânată până după naștere.</p> <p>Efectul cosmetic al tratamentului conservator la gravide este scăzut datorită modificărilor arhitecturale fiziologice ce apar în sarcină. ⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾</p>	III
Standard	Trebuie să se indice ca radioterapia să fie utilizată doar după naștere.	B
Argumentare	Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important. ^(190,194-203)	III
Standard	Nașterea va fi amânată până la atingerea maturității pulmonare fetale, încercându-se evitarea prematurității iatrogene. Modul de naștere se va baza pe indicații obstetricale.	C
Argumentare	Nașterea prematură nu ameliorează prognosticul. ⁽²⁰⁴⁾	IIb
7.3.4.3 Sarcina după cancer mamar		
Standard	Medicul trebuie să indice o perioadă de așteptare de 2,5 ani de la terminarea terapiei, înaintea planificării unei noi sarcini.	B
Argumentare	La femeile cu cancer mamar tratat, tehnicile de reproducere asistată pot fi folosite. Majoritatea recurențelor bolii apar în primii doi ani de la tratament.	III
Standard	Medicul trebuie să nu recomande continuarea sarcinii pe durata tratamentului cu Tamoxifenum datorită posibilelor efecte teratogene.	B
Argumentare	În cazul pacienților tratate pentru cancer de sân, contracepția hormonală este contraindicată, recomandându-se în general metode tip „barieră”. ⁽²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾	III

7.3.5 Boala Paget a sânelor

Standard	Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine în boala Paget medicul trebuie să se practice examen histopatologic biopsic mamelonar.	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. ⁽²⁰⁸⁾	IIa
Standard	Pacienta cu o suspiciune clinică de boala Paget va fi examinată clinic și imagistic (mamografie, ecografie) pentru a depista o posibilă leziune mamară (vezi Anexa 20).	C
Argumentare	Boala Paget izolată a mamelonului este foarte rară și mai puțin agresivă. ^(176,177)	IV
Standard	Dacă o pacientă cu suspiciune clinică de boală Paget (ulcerație, sângerare, prurit) are și o leziune în cadranul central, medicul va indica o biopsie cu ac gros a acestei formațiuni precum și o biopsie tegumentară a complexului areolo-mamelonar afectat.	B
Argumentare	Boala Paget a sânului este o formă rară de neoplazie mamară. În forma izolată are o incidență de 4-7%. În 90% din cazuri se asociază cu un CDIS sau carcinom ductal invaziv.	IIa
Standard	Dacă o pacientă cu suspiciune clinică de boală Paget nu are o formațiune mamografic sau ecografic suspectă, medicul îi va indica o biopsie cutanată a complexului areolo-mamelonar afectat.	B
Argumentare	Diagnosticul bolii Paget izolate se stabilește prin biopsie cutanată a complexului areolo-mamelonar (punch biopsy). Boala Paget se poate asocia cu leziuni multicentrice (același cadran) sau multifocale (cadrane diferite). În cazuri incerte se va recurge la examinarea IRM pentru precizarea existenței leziunilor asociate.	IIa
Standard	Tratamentul bolii Paget depinde de leziunile mamare asociate (in situ sau invazive).	C
Argumentare	Incidența bolii Paget izolate este mică (4-7%). Boala Paget izolată și fără invazie este și mai rară. Boala Paget poate fi asociată cu CDIS (30-63%) sau cu carcinomul ductal invaziv (37-58%). ^(176,209,210)	IV
Standard	Unei paciente cu boala Paget asociată cu CDIS echipa multidisciplinară îi va recomanda mastectomie cu stadializarea axilei sau excizia complexului areolo-mamelonar și a cadranelor centrale, cu margini negative, urmată de radioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie crește eficacitatea intervenției conservatoare, scăzând riscul de recidivă locală (de la 40% la 11%). ^(85,211, 216-221, 211, 222)	IIa
Standard	Unei paciente cu boala Paget a complexului areolo-mamelonar asociată cu carcinom ductal invaziv, echipa multidisciplinară îi va recomanda mastectomie cu stadializarea axilei (vezi Anexa. Tratamentul standard al cancerului mamar invaziv).	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie crește eficacitatea intervenției conservatoare, scăzând riscul de recidivă locală (de la 40% la 11%). ^(85,211, 216-221, 211, 222)	Ic
Standard	În prezența unei componente invazive, echipa multidisciplinară trebuie să recomande și stadializarea axilară prin identificarea și excizia ganglionului sentinelă sau limfadenectomia axilară a stațiilor I și II.	B
Argumentare	Prezența unei componente invazive reprezintă un risc crescut de afectare a ganglionilor axilari. ⁽²¹¹⁾	IIb

7.3.6 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. ⁽²²³⁾	III
Opțiune	Pentru evidențierea tumorii mamare medicul poate indica:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - mamografie bilaterală față și profil - ecografie mamară - tomografie computerizată - imagistică prin rezonanță magnetică. 	
Argumentare	Deși există numeroase cauze ale adenopatiei axilare (limfoame, adenocarcinoame, cauze inflamatorii) sânul trebuie explorat înaintea altor organe. ⁽²²³⁻²³⁰⁾	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. ⁽²³¹⁾	III
Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată, medicul trebuie să indice:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - practicarea mastectomiei radicale modificate. sau - să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia externă a întregului sân (vezi Anexa 11). 	
Argumentare	Leziunile pot fi infraclinice, însă plurifocale, sau multicentrice, ceea ce justifică practicarea mastectomiei radicale modificate. ⁽²³²⁾	III
	Radioterapia poate fi o alternativă la tratamentul chirurgical, oferind rezultate asemănătoare mastectomiei în ceea ce privește supraviețuirea. ⁽²³³⁻²³⁵⁾	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.	B
Argumentare	Rolul radioterapiei axilare în cancerul mamar ocult cu debut axilar este de a micșora rata metastazelor la distanță. ⁽²³³⁻²³⁵⁾	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 ₁₋₂ M ₀ . ⁽²³²⁻²³⁴⁾	III

8 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

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.	C
Standard	Medicul trebuie să urmărească bolnavele tratate pentru cancer mamar prin anamneză, examen clinic și mamografic. Examinarea clinică se efectuează la un interval de 3-4 luni în primii 2 ani, la 6 luni în anii 3-5, apoi anual. Prima evaluare mamografică se efectuează la 6-12 luni după terminarea radioterapiei, apoi anual.	A
Argumentare	Anamneza, examenul clinic și mamografic permit identificarea unor posibile recidive locale. ^(1,2)	Ib
Standard	În cazul unor semne sau simptome sugestive pentru recidivă locală sau metastaze la distanță medicul trebuie să indice și alte metode de investigare (de laborator și imagistice).	A
Argumentare	Posibila prezență a recidivelor sau a metastazelor la distanță trebuie investigată în vederea instituirii tratamentului adecvat. ^(1,2)	Ib
Standard	Se indică consult ginecologic și ecografie transvaginală anual pentru pacientele aflate în tratament cu Tamoxifen.	B
Argumentare	Tamoxifenul se asociază cu hiperplazia și polipii endometriali și cu un risc de neoplazie endometrială. ^(1,2)	III
Standard	Se indică evaluarea densității minerale osoase pacienților aflate în tratament cu inhibitori de aromatază sau cu insuficiență ovariană secundară tratamentului.	A
Argumentare	Tratamentul neoplasmului mamar poate determina scăderea densității minerale osoase și crește astfel riscul de fracturi. ⁽²⁾	Ib
Standard	Se recomandă exercițiul fizic regulat, o dietă sănătoasă cu obținerea și menținerea unei greutate ideale (IMC 20-25), un stil de viață activ și limitarea consumului de alcool.	B
Argumentare	Toate acestea contribuie la obținerea unor rezultate favorabile. ^(1,2)	III

9 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	E

sân trebuie să aibă un laborator anatomo - patologic funcțional
Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure:

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

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

10 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

Screening

1. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.
2. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778–1786.
3. Andersson I, Aspergren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297:943–948.
4. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v8–v30.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer. Version 3.2018 — October 25, 2018. NCCN.org.

Evaluare și diagnostic

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v8–v30.
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
3. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screendetected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95:62–66.
4. 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
5. Walker GM, Foster RS Jr, McKegney Cp. McKegney FP. Breast biopsy: A comparison of outpatient and inpatient experience. *Arch Surg* 1978;11:942-946
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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
11. Abati A, Abele J, Bacus S, et al. National cancer Institute Conference, Bethesda, MD, October, 1997.
12. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Am J Surg* 1997;174:371-385
13. Lee KR, Foster Jr RS, Papillo JL, Fine needle aspiration of the breast – Importance of the aspirator. *Acta Cytologica* 1987;31:281-284
14. 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
15. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: metaanalysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254:243–251.
16. 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.
17. 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*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp. 719-745.
18. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 957–967.
19. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26:1533–1546
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer. Version 3.2018 — October

- 25, 2018. NCCN.org.
21. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, fourth edition. European Commission, 2006, 2013.
 22. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013; 257:249–255.
 23. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.)
 24. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, et al; EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013; 49:3579–3587.

Conduita

1. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3579–3587
2. Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.
3. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36:2288–2293.
4. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
5. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 1111–1120.
6. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Young breast cancer patients' attitudes towards the risk of loss of fertility related to adjuvant therapies. EORTC study 10002 BIG 3–98. *Psychooncology* 2014; 23: 173–182.
7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24: 2917–2931.
8. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 23: 209–220.
9. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
10. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Screening. Available at: cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional (Accessed November 15, 2006).
11. Gabriel N, Hortobagyi, Stephen B. Edge, Armando Giuliano. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018 :38, 457-467
12. Chirgwin J, Craike M, Gray C, et al. Does multidisciplinary care enhance the management of advanced breast cancer?: evaluation of advanced breast cancer multidisciplinary team meetings, *J Oncol Pract* , 2010, vol. 6 6(pg. 294-300)
13. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work?, *Cancer* , 1997, vol. 79 12(pg. 2380-2384)
14. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–785.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer. Version 3.2018 — October 25, 2018. NCCN.org.
16. Hellman S. Stopping metastases at their sources. *NEJM* 1997;337:996-997
17. Fisher, B., Jeong, J.H., 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: 567–575
18. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. - Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232
19. Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707–1716.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
21. Riet FG, Fayard F, Arriagada R, Santos MA, Bourcier C, Ferchiou M, Heymann S, Delaloge S, Mazouni C, Dunant A, Rivera S. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *Eur J Cancer.* 2017 May;76:45-51.
22. M. A. Santos, S. Heymann, F. Fayard, A. Dunant, V. Merlusca, R. Zainescu, R. Arriagada, H. Marsiglia, C. Bourcier. Institut Gustave Roussy, Paris, France . Preoperative Radiotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients: Tumor Response and Patients Outcome after 26 Years of Median Follow-up. I. *J. Radiation Oncology d Biology d Physics* Volume 81, Number 2, Supplement, 2011
23. Baltodano PA, Reinhardt ME, Flores JM, Abreu FM, Chattha A, Kone L, Cooney CM, Manahan MA, Zellars RC, Rosson GD. Preoperative Radiotherapy Is Not Associated with Increased Post-mastectomy Short-term Morbidity: Analysis of 77,902 Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Mar 13;5(3):e1108.
24. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983.
25. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivetto I, Whelan T, Reyno L; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ.* 2004 Mar 16;170(6):983-94.
26. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.

27. Harbeck N, Gluz O. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2017 Aug;34 Suppl 1:S99-S103.
28. von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*. 2012 Aug;23 Suppl 6:vi35-9.
29. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Womens Health (Lond)*. 2015;12(5):480-491.
30. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, de Juan Ferre A, Vega Bolivar A. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. *Acta Radiol*. 2002 Jan;43(1):29-33.
31. Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, Córdoba O, Rodríguez J, Cortadellas T, Mendoza C, Salvador R, Xercavins J, Rubio IT. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Dec;37(12):1038-43.
32. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804.
33. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3351-7.
34. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1;2(6):751-60.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Morris, MM, Powell, SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997; 15:2728.
41. 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
42. Chen, AM, Obedian, E, Haffty, BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001; 7:480.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Morrow, M, Keeney, K, Scholtens, D, et al. Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. *Cancer* 2006; 106:2563.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Breast Cancer, MD Anderson practice algorithm Approved by The Executive Committee of the Medical Staff on 10/31/2017
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. Houvenaeghel et al. Lymph node positivity in different early breast carcinoma phenotypes: a predictive model *BMC Cancer* (2019) 19:45 <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5227-3>
55. Wolfram Malter et al. , Factors Predictive of Sentinel Lymph Node Involvement in Primary Breast Cancer *ANTICANCER RESEARCH* 38: 3657-3662 (2018) doi:10.21873/anticancer.12642
56. 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.
57. 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.
58. F. Cardoso, N. Harbeck, L. Fallowfield, S. Kyriakides, E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up , *Annals of Oncology*, Volume 23, Issue suppl_7, 1 October 2012, Pages vii11–vii19.
59. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, Germain F, Speers C, Wai E, Holloway C, Kwan W, Kennecke H (2009) Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(1): 16–23.
60. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N: Postoperative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, Nov 21, 11:CD000563
61. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488.cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(1): 16–23.
62. Manjeet Chadha, Jason Portenoy, Susan K. Boolbol, Alyssa Gillego, and Louis B. Harrison, “Is There a Role for Postmastectomy Radiation Therapy in Ductal Carcinoma In Situ?,” *International Journal of Surgical Oncology*, vol. 2012, Article ID 423520, 2012
63. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101–107
64. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47–56
65. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
66. Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
67. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 987-1001.
68. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94(3): 264-73.
69. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery, *Radiother Oncol* 2015; 115(3): 342-8.
70. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, Recommendations from GEC ESTRO Breast Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery, *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 199-204.
71. Shah C, Vicini F, Wazer DE et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12: 267-277.
72. Correa, Candace et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement; *Practical Radiation Oncology* , 2017, Volume 7 , Issue 2 , 73 – 79
73. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268- 2275
74. 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;62:1035-1039
75. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307- 316;
76. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;373:317-327
77. Whelan T, Olivotto I, Ackerman I et al (2011) NCIC- CTG MA. 20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in

- early breast cancer. *J Clin Oncol* 29(Suppl); abstract LBA 1003;
78. Poortmans P, Kirkove C, Budach V et al (2013) Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *EJC* 47(Suppl 2) ;
 79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; **378**: 1707–16
 80. Budach, W., Matuschek, C., Bölke, E. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol* (2015) 191: 623.
 81. Alm El-Din MA, Taghian AG (2009) Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 19:229–235
 82. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK et al (2007) Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1004–1009
 83. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al (2004) Postmastectomy radiation improves local- regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 22:4691–4699
 84. Bourcier C, Calvo FA, Marsiglia H, et al. Overview of preoperative radiochemotherapy in breast cancer: past or future? *Clin Transl Oncol*. 2011;13:446–450
 85. 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;91:472-477.
 86. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397.
 87. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149.
 88. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072.
 89. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191- 194.
 90. Gaurav A, Gupta V, et al. Practical consensus recommendation for Paget's disease in breast cancer. *South Asian J Cancer* 2018, 7(2), 83-86
 91. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017, 3, 8, 1060-1068
 92. Belkace miY, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magne N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:492-500.
 93. Varghese SS, et al. Radiotherapy in Phyllodes Tumour. *J Clin Diagn Res* 2017, 11(1), XC01-XC03
 94. Zeng S, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology* 2015, 3, 663-671
 95. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.
 96. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26:1533–1546.
 97. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929–936.
 98. Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
 99. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826.
 100. Azim HA, Jr, Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 working group consensus statement. *Ann Oncol* 2013; 24: 647–654.
 101. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2783–2790.
 102. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959–2964.
 103. Dall P, Koch T, Göhler T, et al. Trastuzumab without chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer: subgroup results from a large observational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):51. Published 2018 Jan 8. doi:10.1186/s12885-017-3857-5
 104. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–141.
 105. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
 106. 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: 1658–1667.
107. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
 108. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al; for the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-01. Presented December 6, 2017.
 109. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–1183.
 110. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481.
 111. Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.
 112. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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: 1687–1717.
 113. Colleoni M, Gelber S 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: 1332–134
 114. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-118.
 115. PA Francis, O Pagani, GF Fleming, BA Walley, M Colleoni, I Láng, HL Gómez, C Tondini, E Ciruelos, HJ Burstein, HR Bonnefoi, M Bellet, S Martino, CE Geyer, MP Goetz, V Stearns, G Pinotti, F Puglisi, S Spazzapan, MA Climent, L Pavesi, T Ruhstaller, NE Davidson, R Coleman, M Debled, S Buchholz, JN Ingle, EP Winer, R Maibach, M Rabaglio-Poretti, B Ruepp, A Di Leo, AS Coates, RD Gelber, A Goldhirsch, MM Regan - Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer *N. Engl. J. Med* 2018 Jun 04
 116. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
 117. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
 118. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–717.
 119. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–1108.
 120. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135–1141.
 121. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years [published online ahead of print June 5, 2016]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1604700.
 122. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752.
 123. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
 124. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-? year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–244
 125. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-1205.
 126. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685–5692.
 127. Pivot, Xavier et al. - 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial; *The Lancet Oncology* , Volume 14 , Issue 8 , 741 - 748
 128. Helena Margaret Earl, Louise Hiller, Anne-Laure Vallier, Shrushma Loi, Donna Howe, Helen B Higgins, Karen McAdam, Luke Hughes-Davies, Adrian Nigel Harnett, Mei-Lin Ah-See, Richard Simcock, Daniel William Rea, Janine Mansi, Jean Abraham, Carlos Caldas, Claire Hulme, David Miles, Andrew M. Wardley, David A. Cameron, Janet Dunn, and PERSEPHONE Trial Investigators *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 506-506
 129. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
 130. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
 131. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):702. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1585.
 132. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>

133. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Tomašević Z, Denduluri N, Šeparović R, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Cicenieni A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buysse M, Chan A; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9. Epub 2017 Nov 13.
134. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 Jul 12;384(9938):164-72
135. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756.
136. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13–21.
137. Masuda, N. *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. **376**, 2147–2159 doi:10.1056/NEJMoa1612645 (2017).
138. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145–156.
139. M. Gnant, B. Mlineritsch, H. Stoeger, G. Luschin-Ebengreuth, M. Knauer, M. Moik, R. Jakesz, M. Seifert, S. Taucher, V. Bjelic-Radisic, M. Balic, H. Eidtmann, W. Eiermann, G. Steger, W. Kwasny, P. Dubsy, U. Selim, F. Fitzal, G. Hochreiner, V. Wette, P. Sevelde, F. Ploner, R. Bartsch, C. Fesl, R. Greil, on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria; Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12, *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue 2, 1 February 2015, Pages 313–320, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl544>
140. Michael Gnant, Georg Pfeiler, Peter C Dubsy, Michael Hubalek, Richard Greil, Raimund Jakesz, Viktor Wette, Marija Balic, Ferdinand Haslbauer, Elisabeth Melbinger, Vesna Bjelic-Radisic, Silvia Artner-Matuschek, Florian Fitzal, Christian Marth, Paul Sevelde, Brigitte Mlineritsch, Günther G Steger, Diether Manfreda, Ruth Exner, Daniel Egle, Jonas Bergh, Franz Kainberger, Susan Talbot, Douglas Warner, Christian Fesl, Christian F Singer, - Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, Volume 386, Issue 9992, 2015, Pages 433-443
141. 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
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M, Albarracin C, Barcnas CH, Santiago L, Edgerton ME, Rauch GM, Giordano SH, Sahin A, Krishnamurthy S, Woodward W, Tripathy D, Yang WT, Hunt KK. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *J Cancer*. 2017;8(14):2653-2662
149. Kuerer, H. M., Albarracin, C. T., Yang, W. T., Cardiff, R. D., Brewster, A. M., Symmans, W. F., ... & Babiera, G. (2009). Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *Journal of Clinical Oncology*, 27(2), 279-288.;
150. Tadros, A. B., Smith, B. D., Shen, Y., Lin, H., Krishnamurthy, S., Lucci, A., ... & Strom, E. A. (2017). Ductal Carcinoma In Situ and Margins < 2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Annals of Surgery*. doi:10.1097/SLA.0000000000002439;
151. Yi, M., Meric-Bernstam, F., Kuerer, H. M., Mittendorf, E. A., Bedrosian, I., Lucci, A., ... & Hunt, K. K. (2012). Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *Journal of clinical oncology*, 30
152. Hughes, L. L., Wang, M., Page, D. L., Gray, R., Solin, L. J., Davidson, N. E., ... & Wood, W. C. (2009). Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*, 27(32), 5319-5324.
153. Wärnberg, F., Garmo, H., Emdin, S., Hedberg, V., Adwall, L., Sandelin, K., ... & Jirström, K. (2014). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(32), 3613-3618.
154. Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. Vasily Giannakeas, MPH1,2; Victoria Sopik, MSc1,3; Steven A. Narod, MD1,2,3. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181100. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.110

155. 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.
156. Frykberg, ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1999; 5:296.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Walt, AJ, Simon, M, Swanson, GM. The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. *Arch Surg* 1992; 127:904.
162. Bur, ME, Zimarowski, MJ, Schnitt, JS, et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69:1174.
163. 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.
164. Frykberg, ER, Bland, KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J Surg* 1994; 18:45.
165. 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.
166. 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.
167. Zhi-Rui Zhou, Chen-Chen Wang, Zhao-Zhi Yang, et al. Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thorac Dis* 2016;8(11):3361-3368
168. Plaza MJ, Swintelski C, Yaziji H, Torres-Salichs M, Esserman LE. Phyllodes tumor: review of key imaging characteristics. *Breast Disease*. 2015;35(2):79-86. doi: 10.3233/BD-150399.
169. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg*. 2013;2013:361469. doi: 10.1155/2013/361469. Epub 2013 Mar 20.
170. Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, Fujita N, Nagao M, Kawanami S, Yonezawa M, Yamasaki Y, Tokunaga E, Kubo M, Yamamoto H, Honda H. Differentiation between benign phyllodes tumors and fibroadenomas of the breast on MR imaging. *Eur J Radiol*. 2014 Aug;83(8):1344-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.04.031. Epub 2014 May 9.
171. Bode MK, Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M. Ultrasonography and core needle biopsy in the differential diagnosis of fibroadenoma and tumor phyllodes. *Acta Radiol*. 2007 Sep;48(7):708-13.
172. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*. 2006 Nov;140(5):779-84.
173. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound*. 2005 Feb;33(2):47-52.
174. Jara-Lazaro AR, Akhilesh M, Thike AA, Lui PC, Tse GM, Tan PH. Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms. *Histopathology*. 2010 Aug;57(2):220-32. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03607.x.
175. Chen, W.-H., Cheng, S.-P., Tzen, C.-Y. et al. (2005). Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *Journal of Surgical Oncology*, 91(3), 185–194.
176. Arbeitsgemeinschafts Gynecologische Oncologie e.v. Guidelines Breast. Version 2018.1
177. MDAnderson Guidelines. Breast cancer. Pregnancy and breast cancer. V6, 2017;
178. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, Wildiers H, Fehm T, Linn SC, Schlehe B, Neven P, Westenend PJ, Müller V, Van Calsteren K, Rack B, Nekljudova V, Harbeck N, Untch M, Witteveen PO, Schwedler K, Thomssen C, Van Calster B, Loibl S. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2532-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335. Epub 2013 Apr 22.
179. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20; 23(18):4192-7;
180. Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Sep;73(9):634-7.
181. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003 Jan; 138(1):91-8.
182. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*. 1985;120(11):1221.
183. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, Mittendorf EA, Barnett C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Theriault RL. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(4):369-76.
184. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standard protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855
185. Barron, WM. The pregnant surgical patient: medical evaluation and management. *Ann Intern Med* 1984; 101:683.
186. Saunders, CM, Baum, M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1993; 86:162.
187. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. **Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting**. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68

188. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014 Dec 30;16(6):3414.
189. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1267
190. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6:328-33.
191. Kuerer, HM, Gwyn, K, Ames, FC, Theriault, RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108.
192. Kuerer, HM, Cunningham, JD, Bleiweiss, IJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast J* 1998; 4:171.
193. Annane, K, Bellocq, JP, Brettes, JP, Mathelin, C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442.
194. Greskovich, JF Jr, Macklis, RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27:633
195. Petrek, JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74:518.
196. Antypas, C, Sandilos, P, Kouvaris, J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:995.
197. Gemignani, ML, Petrek, JA, Borgen, PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1157.
198. Miller, RW, Mulvihill, JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976; 14:355.
199. 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.
200. Ngu, SL, Duval, P, Collins, C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992; 36:321.
201. Mayr, NA, Wen, BC, Saw, CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:301.
202. Fenig, E, Mishaeli, M, Kalish, Y, Lishner, M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:1.
203. Loibl S, Von minckwitz G, Gwyn k, ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, keller m, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106:237-46.
204. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887-896
205. Ives, A, Saunders, C, Bulsara, M, Semmens, J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334:194.
206. Mueller, BA, Simon, MS, Deapen, D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98:1131.
207. Kroman, N, Jensen, MB, Melbye, M, et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment?. *Lancet* 1997; 350:319.
208. 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.
209. Chin-Yau C, Li-Min S, Anderson B. Paget Disease of the Breast: Changing Patterns of Incidence, Clinical Presentation, and Treatment in the U.S. 24 August 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)
210. Bijker, N., Rutgers, E. J., Duchateau, L EORTC Breast Cancer Cooperative Group et al. (2001). Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*, 91(3), 472–477.
211. Dominici, L. S., Lester, S. C., Liao, G.-S., et al. (2012). Current surgical approach to Paget's disease. *American Journal of Surgery*, 204(1), 18–22. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.07.010>
212. Ashikari R, Park K, Huvos AG, si altii. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680
213. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, CooperLL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics* 1998;18(6):1459-64
214. 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 Just* 2000;92(8):622-8
215. 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
216. Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A. Breast conserving treatment of Paget's disease . *Radiother Oncol* 1990;17:305
217. 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.
218. 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
219. 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.
220. Bulens, P, Vanuytsel, L, Rijnders, A, van der, Schueren E. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiother Oncol* 1990; 17:305.
221. Stockdale, AD, Brierley, JD, White, WF, et al. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. *Lancet* 1989; 2:664.
222. 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.
223. de Andrade, JM, Marana, HR, Sarmento Filho, JM, et al. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori* 1996; 82:596.
224. 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.
225. 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.

226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Vilcoq, JR, Calle, R, Ferme, F, Veith, F. Conservative treatment of axillary adenopathy due to probable subclinical breast cancer. Arch Surg 1982; 117:1136
232. 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.
233. Medina-Franco, H, Urist, MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. Rev Invest Clin 2002; 54:204.
234. 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.
235. 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.
236. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(34):4491-7.
237. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, Shulman LN, Harris JR. - The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 1996 May 23;334(21):1356-61
238. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378(9793):771-84.

Urmărire și monitorizare

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v8–v30.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology.

11 ANEXE

- Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019
- Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
- Anexa 3. Imagistica leziunilor mamare
- Anexa 4. Screening imagistic la pacientele cu risc crescut de cancer de sân
- Anexa 5. Strategii de screening pentru sindroamele genetice cu mutații specifice
- Anexa 6. Protocol de examinare al preparatelor histopatologice provenite de la paciente cu carcinom invaziv mamar
- Anexa 7. Definițiile subtipurilor moleculare de cancer de sân
- Anexa 8. Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân
- Anexa 9. Chirurgia conservatoare
- Anexa 10. Principii de chirurgie radicală
- Anexa 11. Principiile de radioterapie în cancerul mamar
- Anexa 12. Regimuri de chimioterapie neoadjuvantă/adjuvantă utilizate în cancerul mamar
- Anexa 13. Principii de Chirurgie Oncoplastică și Reconstructivă
- Anexa 14. Factori predictivi și prognostici
- Anexa 15. CDIS. Criterii de eligibilitate pentru tratamentul conservator
- Anexa 16. Identificarea și diagnosticul leziunilor mamare oculte

Anexa 17. Carcinomul lobular in situ (CLIS)

Anexa 18. Tumora Phyllodes (TP) borderline și malignă. Principii de diagnostic și tratament

Anexa 19. Cancerul de sân în timpul sarcinii. Principii diagnostic și tratament

Anexa 20. Boala Paget. Principii de diagnostic și tratament

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București	Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași
Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca	Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Nicolae Suciu, București	Prof. Dr. Anca Stănescu, București
Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, București	Prof. Dr. Vlad Tica, Constanța
Prof. Dr. Elvira Bratilă, București	Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova
Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iași	Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara
Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București	Conf. Dr. Iuliana Ceaușu, București
Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș	Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu
Prof. Dr. Claudia Mehedintu, București	Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București
Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca	Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad
Prof. Dr. Marius Moga, Brașov	Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova
Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași	Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara
Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București	Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova
Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureș	ȘL Dr. Șerban Nastasia, București
Prof. Dr. Liana Pleș, București	Dr. Marius Calomfirescu, București
Prof. Dr. Manuela Russu, București	Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București
Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași	Dr. Alina Marin, București

Anexa 2. 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.
Opțiune	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 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 un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
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 experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu

Anexa 3. Imagistica leziunilor mamare - indicațiile explorărilor imagistice la paciente asimptomatice/ leziuni oculte (conform recomandărilor Societății de Imagistică a sânelui din România)

Problema clinică	Examen	Indicație	Comentarii
Depistare (Screening): femei cu vârste sub 40 ani	Mamografie	Neindicat	Nu există evidențe care să susțină screeningul femeilor fără factori de risc sub 40 ani.
Depistare (Screening): femei cu vârste între 40-49 ani	Mamografie	Indicat	În caz de screening oportunist (cel mai frecvent la solicitarea femeii de investigare a sânelui), la 2 ani interval. Preferabil mamografie digitală, mai sensibilă în sânul cu structură glandulară densă.
	Ecografie	Indicat	Ecografia poate fi utilă ca adjuvant al mamografiei la femei cu sân dens și la femei cu implante.
Depistare (Screening): femei cu vârste între 50-70 ani	Mamografie	Indicat	Evidența bazată pe dovezi confirmă necesitatea și oportunitatea screeningului mamar, prin mamografie în două incidențe pentru fiecare sân, la 2 ani interval.
	Ecografie	Neindicat	Ecografia e indicată în diagnostic, nu în screening.
Depistare (Screening): femei cu vârste peste 70 ani	Mamografie	Indicat	În caz de screening oportunist (cel mai frecvent la solicitarea femeii de investigare a sânelui), deoarece riscul de cancer de sân crește cu vârsta.
	Ecografie	Neindicat	
Depistare (Screening), femei cu risc crescut de a dezvolta cancer mamar, inclusiv cele cu antecedente heredocolaterale (AHC) și cele cu radioterapie mediastinală anterioară	Mamografie	Indicat	Femeile cu AHC ar trebui adresate către un centru specializat de evaluare a riscului. Includerea în programul de screening ar trebui decisă în funcție de evaluarea riscului genetic (mutații BRCA) și a raportului risc/beneficiu.
	IRM	Indicat	Screeningul IRM anual: adjuvant al mamografiei la femei cu risc crescut sau AHC de cancer mamar, adresate de centre specializate în evaluarea riscului. IRM este cost/eficientă la persoane BRCA 1 și 2 pozitive.
	Ecografie	Indicat	Adjuvant al mamografiei la femeile cu sân dens și la femeile cu implant mamar, în special la cele care nu pot fi investigate prin IRM. Accesibilitatea la metodă în România este mai mare decât la IRM.
Depistare (Screening), femei sub 50 ani, la inițiere sau sub tratament hormonal substitutiv (THS)	Mamografie	Indicat	THS crește densitatea glandulară mamară și incidența leziunilor benigne, afectând negativ performanța screeningului. THS crește riscul de cancer de interval. Nu există studii care să susțină eficiența efectuării de rutină a mamografiei înainte de inițierea THS, dar este utilă pentru excluderea unui proces malign la inițierea tratamentului.
	Ecografie	Indicat	Adjuvant al mamografiei la femei cu sân dens și la femei cu implant mamar
Depistare (Screening), femei peste 50 ani, la inițiere sau sub tratament hormonal substitutiv (THS)	Mamografie	Indicat	Ritmul supravegherii unei femei aflate sub tratament hormonal substitutiv nu diferă de cel al populației generale.
	Ecografie	Neindicat	Ecografia mamară este utilă ca examen complementar în cazul unui sân dens și al femeilor cu proteze.
Screening, femei cu augmentare mamară	Mamografie	Indicat	La femei peste 40 ani. Sensibilitatea depistării cancerului este mai mică decât la femeile fără augmentare mamară. Mamografia digitală poate fi utilă.
	Ecografie	Indicat	Adjuvant al mamografiei

Anexa 4. Screening imagistic la pacientele cu risc crescut de cancer de sân*

	RISC	VÂRSTA LA CARE SE ÎNCEPE SCREENINGUL	SCREENING
R I S C C R E S C U T	Radioterapie la nivelul toracelui cu 10-30 de ani în urmă	Vârsta mai mică sau egală de 24 de ani	Examen clinic mamar anual (la 8-10 ani de la radioterapie)
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare
		Vârsta mai mare sau egală de 25 de ani	Examen clinic mamar la 6-12 luni (la 8-10 ani de la radioterapie)
			Mamografie anuală (la 8-10 ani de la radioterapie)
			Examinare RMN anuală (la 8-10 ani de la radioterapie)
	Risc la 5 ani de cancer mamar invaziv mai mare sau egal cu 1,7% prin calculul modelului Gail	Vârsta mai mare sau egală de 35 de ani	Examen clinic mamar anual (începând de la vârsta identificată ca risc crescut)
			Mamografie anuală (începând de la vârsta identificată ca risc crescut)
			De luat în considerare strategii de reducere a riscului
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare
	Femeile care au un risc pe viață mai mare sau egal cu 20% definit prin modele de calcul bazate pe istoricul familial		Examen clinic mamar la 6-12 luni (începând de la vârsta identificată ca risc crescut)
			Mamografie anuală (începând cu 10 ani înainte de cel mai tânăr caz în familie, dar nu mai devreme de 30 de ani)
			Se recomandă examinare RMN (începând cu 10 ani înainte de cel mai tânăr membru al familiei, dar nu mai puțin de 25 de ani)
			De luat în considerare strategii de reducere a riscului
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare

R I S C C R E S C U T		Vârsta mai mică sau egală de 24 de ani	Examen clinic mamar anual
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare
	Predispoziție genetică	Vârsta mai mare sau egală de 25 de ani	Examen clinic mamar la 6-12 luni (începând de la vârsta identificată ca risc crescut)
			Mamografie anuală (începând cu 10 ani înainte de cel mai tânăr caz în familie, dar nu mai devreme de 30 de ani)
			Se recomandă examinare RMN (începând cu 10 ani înainte de cel mai tânăr membru al familiei, dar nu mai puțin de 25 de ani)
			De luat în considerare strategii de reducere a riscului
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare
	Femeile cu un risc pe viață mai mare sau egal cu 20% bazat pe: 1) Carcinom lobular in		Examen clinic mamar la 6-12 luni (începând de la diagnosticarea CLIS sau HDA/HLA)
			Mamografie anuală (începând de la diagnosticarea CLIS sau HDA/HLA, dar nu mai devreme de 30 de ani)

	situ (CLIS) 2) Hiperplazie ductală cu atipii (HDA) / Hiperplazia lobulară cu atipii (HLA)		Luați în considerare examinarea anuală prin RMN (începând de la diagnosticarea CLIS sau HDA/HLA, dar nu mai devreme de 25 de ani)
			De luat în considerare strategii de reducere a riscului (începând de la diagnosticarea CLIS sau HDA/HLA, dar nu mai devreme de 35 de ani)
			Conștientizarea modificărilor patologice mamare

*Breast Cancer, MD Anderson practice algorithm Approved by The Executive Committee of the Medical Staff on 10/31/2017

Anexa 5. Strategii de screening pentru sindroamele genetice cu mutatii specifice ⁽¹⁾

Mutație genetică	Screening	Prevenție / reducerea riscului
Mutație BRCA 1/2 patogenică ⁽²⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 25-29 de ani. Dacă examinarea IRM nu este posibilă, se poate lua în considerare mamografia. 3. Mamografie anuală între 30-75 de ani. De luat în considerare tomosinteza sau examinarea IRM. 4. Pentru pacientele în curs de tratament pentru un cancer mamar, care nu au efectuat mastectomie bilaterală profilactică, se recomandă screeningul descris anterior. 5. Ecografie TV asociată cu dozarea CA-125 pentru screening-ul cancerului ovarian începând cu vârsta de 30-35 de ani, pentru pacientele care nu au optat pentru anexectomie bilaterală profilactică. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare mastectomia bilaterală profilactică de reducere a riscului. 2. De luat în considerare anexectomia bilaterală profilactică între 35–40 de ani (BRCA 1) / 40–45 ani (BRCA 2).
Sdr. Li Fraumeni – mutația p53 ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 20-75 de ani. Dacă examinarea IRM nu este posibilă, se poate lua în considerare mamografia. 3. Colonoscopia la fiecare 5 ani, începând cu vârsta de 25 de ani. 4. Examinare anuală dermatologică și neurologică. 5. De luat în considerare examinarea IRM tot corpul și la 6 luni HLG. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitați radițiile ionizante (ex: CT). 2. De luat în considerare PGD (diagnosticul genetic preimplantator) înainte de sarcină. 3. De luat în considerare mastectomia profilactică de reducere a riscului.
Sdr. Cowden / PTEN ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani 2. Examinare IRM și/sau mamografie anuală între 30-75 de ani. 3. Ecografie TV pentru endometru +/- biopsii începând cu vârsta de 30-35 de ani. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare mastectomia profilactică de reducere a riscului. 2. De luat în considerare hysterectomia profilactică de reducere a riscului. 3. De luat în considerare PGD (diagnosticul genetic preimplantator) înainte de sarcină.
Mutația ATM ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare examinarea IRM anuală (nu există dovezi cu privire la vârsta de debut). 	
Sdr. Lynch – mutațiile MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM și PMS2 ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colonoscopie anuală începând cu vârsta de 20-25 de ani. 2. De luat în considerare examinarea neurologică anuală pentru tumorile SNC. 3. De luat în considerare ecografie TV pentru endometru +/- biopsii începând cu vârsta de 30-35 de ani. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare hysterectomia profilactică și anexectomia bilaterală pentru reducerea riscului după completarea familiei.
Mutația RAD51 ⁽¹⁾		<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare anexectomia bilaterală profilactică după 45 de ani.
Mutația BRIP1 ⁽¹⁾		<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare anexectomia bilaterală profilactică după 45 de ani.
Mutația PALB2 ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 20-29 de ani. 3. Examinare IRM și/sau mamografie anuală între 30-75 de ani. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare mastectomia profilactică de reducere a riscului.
Mutația CHEK2 ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 20-29 de ani. 3. Examinare IRM și/sau mamografie anuală între 30-75 de ani. 	

Mutație genetică	Screening	Prevenție / reducerea riscului
Sdr. Peutz-Jeghers (mutația STK11) ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 20-29 de ani. 3. Examinare IRM și/sau mamografie anuală între 30-75 de ani. 4. Endoscopie și colonoscopie la 2-3 ani începând din adolescență. 5. Screening pentru cancerul pancreatic prin IRM sau ecografie endoscopică începând cu vârsta de 30 de ani. 6. Examen clinic testicular anual începând din copilărie. 7. Supraveghere ginecologică anuală de rutină. 8. Consiliere cu privire la reducerea riscului de cancer pulmonar. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare mastectomia profilactică de reducere a riscului.
Mutația CDH1 ⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinare clinică mamară la 6-12 luni începând cu vârsta 20-25 ani. 2. Examinare IRM anuală între 20-29 de ani. 3. Examinare IRM și/sau mamografie anuală între 30-75 de ani. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. De luat în considerare mastectomia profilactică de reducere a riscului.

Bibliografie

1. S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, C. Sessa, et al., "Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening," *Annals of Oncology* 27, no. 27, pp. v103 - v110, 2016.
2. NCCN (National Comprehensive Cancer Network), "Genetic/Familial High-risk assessment: breast and ovarian," 18 January 2019. [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.

Anexa 6. Protocol de examinare al preparatelor histopatologice provenite de la paciente cu carcinom invaziv mamar

Standard	Piesa de excizie chirurgicală trebuie să fie orientată astfel încât medicul anatomo-patolog să poată identifica marginile de excizie chirurgicale specifice.	B
Argumentare	Identificarea marginilor de excizie chirurgicale permite măsurarea distanței dintre cel mai apropiat focar de invazie și marginile specifice ale piesei.	III
Recomandare	Se recomandă medicului operator să orienteze piesa de excizie chirurgicală prin fire chirurgicale, clipsuri metalice sau prin alte metode de comunicare stabilite între chirurg și anatomo-patolog. ^(1, 2, 3, 4, 5)	C
Standard	Intervalul dintre momentul prelevării piesei operatorii și începutul fixării în formol, denumit timp de ischemie rece trebuie să fie mai mic sau egal cu 1 oră.	B
Argumentare	Prelungirea timpului de ischemie rece poate influența negativ expresia biomarkerilor tumorali, ducând la rezultate fals negative.	IIa
Recomandare	Se recomandă ca timpul de ischemie rece să nu depășească 3-4 ore. ^(4, 6)	C
Standard	Toate marginile de excizie chirurgicale (superioară, inferioară, medială, laterală, anterioară, profundă) trebuie să fie evaluate atât macroscopic, cât și microscopic, în vederea identificării leziunilor invazive.	B
Argumentare	Stabilirea macroscopică a dimensiunilor tumorale și a raportului acesteia cu marginile de excizie chirurgicale poate fi inexactă, deoarece tumora poate infiltra septurile fibroase adiacente, nefiind identificată corect macroscopic. ^(3, 4)	III
Standard	Dimensiunea tumorii, măsurată macroscopic (3 dimensiuni) trebuie să fie dublată de măsurarea microscopică a acesteia, cu mențiunea ca tumora să fie inclusă în blocul de parafină în cel mai mare plan al acesteia. De exemplu, o tumora cu dimensiuni macroscopice de 15/9/9 mm poate fi estimată greșit microscopic (9 mm) dacă planul de secțiune nu reprezintă axul lung al acesteia.	B
Argumentare	Dimensiunea maximă a tumorii este un factor important de prognostic, pe baza acestei dimensiuni stabilindu-se clasificarea T a carcinoamelor mamare.	IIa
Recomandare	Dimensiunea tumorii trebuie să fie măsurată în milimetri și trebuie să includă doar zona de invazie, nu și ariile adiacente de carcinom in situ. ^(4, 7, 8, 9)	B
Standard	Carcinoamele invazive mamare multifocale aflate în proximitate unele față de altele trebuie să fie diferențiate de o tumoră unică.	A
Argumentare	Uneori carcinoamele invazive mamare multifocale pot fi dificil de identificat macroscopic dacă sunt foarte aproape unele de altele.	Ia
Recomandare	Se recomandă examinare macroscopică atentă și corelarea aspectului macroscopic cu cel imagistic. Clasificarea T trebuie să ia în considerare cea mai mare dimensiune continuă a tumorii, măsurată microscopic. Multifocalitatea se evidențiază în clasificarea T prin adăugarea în paranteze rotunde a literei (m) sau a cifrei corespunzătoare numărului de tumori existente (ex. T1(m) sau T1(3)). ^(4, 9, 10)	A
Standard	În cazul carcinoamelor invazive mai mari de 1,0 mm, dar mai mici de 1,5 mm, dimensiunea ariei invazive trebuie raportată prin rotunjirea dimensiunii la 2 mm	B
Argumentare	Rotunjirea ariei de invazie la 1 mm ar putea determina o stadializare eronată ca pT1mi. ⁽⁴⁾	IIa

Standard	Încadrarea statusului marginilor de excizie chirurgicale ca pozitive trebuie realizat doar când se constată prezența marcajului cu tuș la nivelul tumorii (distanță 0 mm).	B
Recomandare	Dacă se constată prezența celulelor maligne în apropierea marginilor de excizie chirurgicale, se recomandă fie raportarea în milimetrii a acelei distanțe, fie raportarea distanței ca – mai mare de ... sau mai mică de... ⁽⁴⁾	B
Standard	Toate leziunile identificate clinic sau imagistic pentru care s-a realizat intervenția chirurgicală trebuie să fie examinate microscopic.	A
Recomandare	Dacă leziunea este identificată doar imagistic, fără a putea fi identificată clinic, prin palpare, piesa de excizie chirurgicală se recomandă a fi supusă unor examene radiologice suplimentare, în vederea identificării leziunii, sau dacă este realizabil, întreaga arie suspectă trebuie să fie prelucrată în vederea examinării microscopice. Dacă leziunea este reprezentată din arii de CDIS asociată cu zonă de microinvazie, se recomandă examinarea întregii piese de excizie chirurgicală (piesă de excizie chirurgicală mai mică decât mastectomia) în vederea identificării unor arii suplimentare de invazie și/sau a invaziei limfovaskulare. ^(3, 4)	B
Standard	Dacă intervenția chirurgicală a fost realizată pentru identificarea imagistică a microcalcifierilor, prezența acestora trebuie confirmată radiologic după excizarea sectorului mamar.	C
Recomandare	Dacă prezența calcifierilor este confirmată radiologic, dar nu și histopatologic, se recomandă examinarea leziunii la niveluri profunde. Dacă microcalcifierile nu sunt identificate după secționarea seriată a blocului de parafină, se recomandă examinarea radiologică a blocului de parafină. Dacă microcalcifierile nu pot fi confirmate în microscopia optică, examinarea secțiunilor în lumină polarizată poate fi utilă, deoarece cristalele de oxalat de calciu pot fi dificil de evidențiat la microscopul optic. ^(1, 4, 11)	C
Standard	Tumora mamară trebuie să fie excizată complet, într-o singură piesă histopatologică.	B
Argumentare	Dacă tumora a fost secționată sau fragmentată, este posibil ca marginile de excizie chirurgicale să nu mai poată fi evaluate corespunzător. Dacă tumora a fost fragmentată, stabilirea dimensiunilor tumorale sau a numărului de tumori prezente poate fi dificilă sau imposibilă.	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul anatomo-patolog să coreleze aspectele macroscopice și microscopice cu examenele imagistice. ^(4, 5)	B
Standard	Evaluarea statusul receptorilor hormoni tumorali (estrogenici și progesteronici) este esențială în toate carcinoamele mamare, realizându-se prin metode imunohistochimice, atât pe puncția biopsie mamară, cât și pe piesele excizionale tumorale.	A
Argumentare	Evaluarea statusului receptorilor hormoni tumorali este importantă în selectarea pacienților ce pot beneficia de tratament hormonal, fie ca tratament adjuvant, fie în contextul bolii metastatice.	Ia
Recomandare	Dreterminarea receptorilor hormoni tumorali pe puncția biopsie mamară este considerată relevantă pentru stabilirea planului terapeutic. Se recomandă reevaluarea receptorilor hormoni pe piesa de excizie chirurgicală dacă pe puncția biopsie mamară se constată: - receptori estrogenici negativi cu control intern absent;	A

	<ul style="list-style-type: none"> - un volum tumoral restrâns; - artefacte de prelevare sau prelucrare; - dacă tumora prezintă heterogenitate morfologică. <p>Prezența tumorilor sincrone multifocale sau multicentrice, distincte morfopatologic trebuie evaluate sepatat. Nu este considerată necesară evaluarea tumorilor multiple similare morfopatologic. ⁽⁷⁾</p>	
Standard	Evaluarea statusului HER2 trebuie realizat în toate tumorile mamare invazive, dar și în tumorile recurente și metastatice. De asemenea, trebuie evaluate toate carcinoamele bilaterale, carcinoamele ipsilaterale distincte morfopatologic sau tumorile primare sincrone localizate în cadrane diferite.	A
Argumentare	Supraexpresia HER2 în tumorile mamare invazive este asociată cu aspecte morfopatologice agresive și cu un prognostic prost.	Ia
Recomandare	<p>Testarea imunohistochimică HER2 și de hibridizare in situ (ISH) prezintă o concordanță bună - puncție biopsie mamara – piesă de excizie chirurgicală, astfel că, se recomandă ca testare HER2 să fie realizată pe preparatele recoltate prin puncție biopsie mamară și reevaluată pe piesa de excizie chirurgicală dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - puncția biopsie nu este disponibilă (diagnosticul a fost realizat pe puncție aspirativă); - testarea HER2 nu poate fi interpretată datorită artefactelor tehnice sau de prelevare; - statusul HER2 este încadrat ca echivoc atât după IHC cât și după ISH; - volumul tumoral este mult prea mic pentru o evaluare corespunzătoare; - dacă tumora evaluată pe piesa de excizie chirurgicală este morfologic distinctă de cea de pe puncția biopsie (alt tip histopatologic sau alt grad histopatologic); - dacă tumora de pe puncția biopsie are un pattern heterogen de colorare, prezentând focare intens pozitive în < 10% din aria de carcinom invaziv. <p>Retestarea HER2 nu este necesară în cazul tumorilor multiple ipsilateral dacă acestea sunt similare morfopatologic și sunt localizate în același cadran sau regiune a sânului. ⁽⁷⁾</p>	A
Standard	Dacă anterior intervenției chirurgicale pacienta a fost supusă tratamentelor neoadjuvante, tumora reziduală trebuie să fie clasificată ca ypTis dacă se identifică arii de CDIS sau ypT0 dacă nu se mai identifică tumoră reziduală. Dacă tumora reziduală prezintă focare invazive, cel mai mare focar invaziv trebuie să fie utilizat pentru stabilirea categoriei ypT.	A
Recomandare	Dacă răspunsul la tratamentul neoadjuvant nu este semnificativ se recomandă repetarea testelor de imunohistochimie cu evaluarea markerilor de prognostic și tratament, deoarece după tratamentul neoadjuvant pot să apară modificări în exprimarea acestor markeri, în principal datorită heterogenității tumorale. ⁽⁴⁾	B
Standard	Fibroza asociată tratamentelor neoadjuvante nu trebuie să fie inclusă în stabilirea dimensiunilor tumorale.	B
Argumentare	Răspunsul la tratamentul neoadjuvant este un factor de prognostic important.	Ila
Recomandare	Se recomandă examinarea cu atenție a patului tumoral în vederea identificării tumorii reziduale. ⁽⁴⁾	B
Standard	Prezența sau absența invaziei limfovasculare trebuie raportată în buletinul histopatologic.	B

Argumentare	Invazia limfovasculară se asociază cu apariția recidivelor locale și cu reducerea supraviețuirii. ⁽⁴⁾	IIb
Standard	Raportarea numărului de ganglioni limfatici cu celule tumorale izolate este necesară doar în absența micrometastazei sau a macrometastazei.	B
Argumentare	Celulele tumorale izolate pot fi detectate prin metode histopatologice uzuale (colorație HE) sau prin teste imunohistochimice.	IIa
Recomandare	Se recomandă excluderea ganglionilor limfatici cu celule tumorale izolate din numărul total de ganglioni pozitivi, dar este necesară includerea acestora în numărul total de ganglioni limfatici examinați. ⁽⁴⁾	B
Standard	Dacă pacienta a fost supusă unui tratament neoadjuvant, chiar și micrometastazele sau celulele tumorale izolate pot avea semnificație prognostică și se consideră că, acestea, în contextul tratamentului neoadjuvant, pot reprezenta macrometastaze ce au prezentat un anumit grad de răspuns la tratament.	A
Recomandare	Se recomandă raportarea ganglionilor limfatici ca pozitivi dacă sunt identificate celule tumorale reziduale după tratamentul neoadjuvant. ⁽⁷⁾	B
Standard	La categoria N a stadializării TNM se adaugă în paranteze rotunde literele (sn) dacă sunt examinați ganglionii sentinelă și dacă sunt extrași mai puțin de 6 ganglioni (sentinelă și non-sentinelă).	B
Argumentare	Numărul total de ganglioni limfatici poate fi reprezentat de ganglionii sentinelă, nonsentinelă, ganglionii extrași din disecția axilară și ganglionii limfatici intramamari. ^(4, 8)	IIa
Standard	Buletinul histopatologic trebuie să fie ușor de interpretat și să ofere informații cu privire la: <ul style="list-style-type: none"> - dimensiunea tumorii; - tipul histopatologic al tumorii; - gradul histopatologic de diferențiere al tumorii; - prezența leziunilor in situ – tipul și gradul acestora; - invazia limfo-neuro-vasculară; - statusul marginilor de excizie chirurgicale; - numărul și statusul ganglionilor limfatici (macrometastază/micrometastază). 	A
Argumentare	Aceste informații sunt utilizate în planificarea tratamentului ulterior, reprezentând factori importanți de prognostic.	Ia

Bibliografie

1. Lester SC. Breast. În Manual of surgical pathology. Editia a 3-a. ed. Elsevier, Philadelphia, 2010, 262-288.
2. Allen DC, Cameron RI. Breast Specimens. În Histopathology Specimens. Clinical, Pathological and Laboratory Aspects. ed. Springer, London, 2004, 127-139.
3. Westra WH, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. The Breast. În Surgical Pathology Dissection. An Illustrated Guide. Ediția a 2-a. ed. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 2002, 133-139
4. College of American Pathologists disponibil la: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-breast-invasive-18protocol-4100.pdf>
5. Hicks DG, Lester SC. Breast Specimens, Processing. În Diagnostic pathology. Breast. Ediția 1. Ed. Amirsys, Canada, 2012. 2-2 – 2-24

6. Li X, Deavers MT, Guo M, Liu P, Gong Y, Albarracin CT, Middleton LP, Huo L. The effect of prolonged cold ischemia time on estrogen receptor immunohistochemistry in breast cancer. *Mod Pathol.* 2013 Jan;26(1):71-8.
7. The Royal College of Pathologists – Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer, disponibil la: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/e757765d-22ba-43e0-9bc80f704f83b9fe.pdf>
8. Huston TL, Osborne MP. Evaluating and Staging the Patient with Breast Cancer. În *Breast Cancer*. Ediția a 2-a. ed. Elsevier, Philadelphia, 2005: 309-316
9. Fang Fan. Nuances and Details of the Pathology Report. În *Breast Cancer and its Precursor Lesions. Making Sense and Making It Early*. Ed. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London, 2011: 63-68.
10. Cabioglu N. Staging of Breast Cancer. În *Breast Disease: Management and Therapies*. ed. Springer, Switzerland 2016(2): 25-31
11. Molavi DW. Breast. În *The Practice of Surgical Pathology A Beginner's Guide to the Diagnostic Process*. Ed. Springer. 2008: 179-189.

Anexa 7. Definițiile subtipurilor moleculare de cancer de sân (Conferința Internațională de cancer de sân St. Gallen 2015)

Subtip intrisec	Definiție	
Luminal A	ER – pozitiv	
	Her2 – negativ	
	Ki67 – scazut*	
	PgR – pozitiv** Risc scazut la teste genetice (daca sunt disponibile)	
Luminal B	Her2 – negativ	Her2 – pozitiv
	ER – pozitiv	ER – pozitiv
	Ki67 – crescut /PgR – scazut Risc crescut la teste genetice (daca sunt disponibile)	Orice valoare Ki67/PgR
Her2 amplificat	Her2 – pozitiv	
	ER și PgR - absent	
Triplu negative	Her2 – negativ	
	ER și PgR - absent	
ER – receptor estrogenici, Her2 – factorul de creștere epidermal uman, PgR – receptori progesteronici.		

*valoarea Ki-67 ar trebui interpretată în funcție de valorile de referință ale laboratorului local. De exemplu, daca valoarea mediana a scorului Ki-67 este de 20%, valori mai mare de 30% sunt clar crescute, iar cele mai mici de 10% sunt clar scăzute

**valoarea cut-off sugerata este de 20%

Anexa 8. Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

TUMORA PRIMARĂ (T)		
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T ₀		Fără evidența tumorii primare
T _{is}		Carcinom in situ
	T _{is} (CDIS)	Carcinom ductal in situ
	T _{is} (CLIS)	Carcinom lobular in 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 ulcerația pielii sau noduli de permeație limitați la nivelul aceluiași sân
	T4c	Ca în T4a și T4b
	T4d	Carcinom inflamator

GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL 1(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 ganglioni 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

N3		Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali, sau în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* și în prezența metastazelor în ganglionii limfatici axilari evidenți clinic; sau metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari sau mamari interni
	N3a	Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
	N3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali și în ganglionii limfatici axilari
	N3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali

GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL1 (pN) **		
pN		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. extirpați anterior sau neexcizați pentru studiul anatomopatologic)
pNo		Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, fără examinări adiționale pentru celule tumorale izolate*
	pNo(i-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC negativă
	pNo(i+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC pozitivă, fără grupări IHC > 0,2 mm
	pNo(mol-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare negative (RT-PCR)
	pNo(mol+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare pozitive(RT-PCR)
	pN1mic	Micrometastaze (>0,2 mm, nici una > 2,0 mm)
pN1		Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari și/sau în ganglioni mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***
	pN1a	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari
	pN1b	Metastaze în ganglionii mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic***
	pN1c	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari și în ganglionii limfatici mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic****
PN2		Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici mamari interni evidenți clinic* în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari
	pN2a	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm)
	pN2b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni evidenți clinic* în absența metastazelor în ganglionii limfatici axilari
PN3		Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici subclaviculari, sau în ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari cu metastaze microscopice în ganglionii mamari interni clinic negativi; sau

		în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
	pN3a	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral > 2,0 mm), sau metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari
	pN3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenți clinic* în prezența unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari și mamari interni cu boală microscopică evidențiată prin biopsia ganglionului sentinelă dar fără evidență clinică***
	pN3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali

METASTAZE LA DISTANȚĂ (M)		
Mx		Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0		Fără metastaze la distanță
M1		Metastaze la distanță

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. pNo(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.

Stadializare clinică cu rol prognostic

TNM	Grad	HER2	ER	PgR	Stadiul	
TisN0M0	Oricare	Oricare	Oricare	Oricare	0	
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1 N1 M0	G1	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IA	
				Negativ	IA	
			Negativ	Pozitiv	IA	
				Negativ	IA	
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IA	
				Negativ	IA	
	Negativ		Pozitiv	IA		
			Negativ	IB		
			G2	Pozitiv	Pozitiv	IA
					Negativ	IA
	Negativ	Pozitiv		IA		
		Negativ		IA		
	Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IA		
			Negativ	IA		
		Negativ	Pozitiv	IA		
			Negativ	IB		
			G3	Pozitiv	Pozitiv	IA
					Negativ	IA
	Negativ	IA				
	Negativ	Pozitiv		IA		
		Negativ		IB		
		Negativ		IB		
	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	G1	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB
					Negativ	IIA
Negativ				Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIA	
Negativ			Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
			Negativ	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIA	

	G2	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
		Negativ	Negativ	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIA	
		Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
	Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIA		
			Negativ	IIB		
	G3	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
			Negativ		Negativ	IIA
				Pozitiv	Pozitiv	IIA
		Negativ		Negativ	IIB	
			Negativ	Pozitiv	IIB	
		Negativ		Negativ	IIB	
			Negativ	Negativ	IIB	
T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
		Negativ	Negativ	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIB	
		Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIB	
	Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIB		
			Negativ	IIB		
	G2	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IB	
				Negativ	IIA	
		Negativ	Negativ	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIB	
	G3	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIA	
				Negativ	IIB	
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIB	
				Negativ	IIIB	
			Pozitiv	Pozitiv	IB	
					Negativ	IIB
			Negativ		Pozitiv	IIB
					Negativ	IIB

				Negativ	IIB
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIB
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIB
T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIA
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIA
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIA
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIB
	G2	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIA
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIA
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIA
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIB
	G3	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIB
				Negativ	IIIA
			Negativ	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIA
Negativ		Pozitiv	Pozitiv	IIIA	
			Negativ	IIIC	
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Oricare T N3 M0	G1	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIB
			Negativ	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB

			Negativ	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIC
	G2	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIIA
				Negativ	IIIB
			Negativ	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB
		Negativ	Pozitiv	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB
	Negativ		Pozitiv	IIIB	
			Negativ	IIIC	
	G3	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB
			Negativ	Pozitiv	IIIB
				Negativ	IIIB
Negativ		Pozitiv	Pozitiv	IIIB	
			Negativ	IIIC	
		Negativ	Pozitiv	IIIC	
			Negativ	IIIC	
Oricare T Oricare N M1	Oricare	Oricare	Oricare	Oricare	IV

Anexa 9. Chirurgia conservatoare

Chirurgia conservatoare în tratamentul cancerului mamar constă în excizia tumorii mamare – excizie locală largă – cu conservarea parenchimului mamar sănătos, cu obținerea unui rezultat cosmetic acceptabil.

Chirurgia conservatoare era apanajul tumorilor unice de dimensiuni relativ mici (T1,2), multifocalitatea/multicentricitatea sau dimensiunea mare a tumorii fiind însă în prezent contraindicații relative pentru conservatorism.

Radioterapia urmează în mod obligatoriu chirurgiei conservatoare pentru reducerea frecvenței recidivei locoregionale. Contraindicațiile radioterapiei se aplică și chirurgiei conservatoare.

Contraindicații

- Tumori de dimensiuni mari – cT4 (a-d) sau cT3 (CI relativă)
- Bloc adenopatic – cN2, N3
- Stadiul IV de boală (metastatic)
- Carcinomul inflamator
- CI **absolute** ale chirurgiei conservatoare
 - CI radioterapiei (sarcina, colagenozele, radioterapie în antecedente pentru limfoame, homozigot pentru mutația genei ataxie-telangiectazie etc)
 - Afectare suficient de extinsă la nivelul sânelui astfel încât exciziile să nu aibă margini negative și rezultatul cosmetic să fie inacceptabil
 - Microcalcificări difuze cu aspect malign
 - Imposibilitatea obținerii marginilor negative cu tratament conservator
- CI **relative** ale chirurgiei conservatoare
 - Tumori mari relativ la volumul sânelui
 - Tumori multifocale
 - CDIS extensiv
 - Tumori aflate în cadranul central

Tehnica

Incizie cutanată supraiacent tumorii, arcuată pentru cadranele superioare sau arcuate/radiare pentru cadranele inferioare.

Excizie locală largă – excizia tumorii mamare în țesut sănătos – marginile specimenului chirurgical trebuie să fie libere de tumoră (fără cerneală pe tumoră).

Statusul marginilor de rezecție ^(1,2)

- Trebuie evaluat pe toate speciemenle după chirurgie mamară conservatoare
- Piesa chirurgicală trebuie orientată și marcată de către chirurg, înainte de a fi trimisă la anatomie patologică
- Statusul marginilor trebuie descris atât microscopic cât și macroscopic
- Trebuie descrisă distanța, orientarea și tipul de tumoră (invaziv sau CDIS), în raport cu cea mai apropiată margine.

Leziunile nepalpabile (clinic oculate) trebuie localizate imagistic preoperator (harpon metallic, marcaj cutanat, substanțe radioactive).

Rezecția completă a microcalcificărilor suspecte trebuie documentată, prin descrierea rapoartelor cu marginile de rezecție și radiografia piesei chirurgicale.

Pacientele cu margini de rezecție pozitive (invaziv sau CDIS) – cerneală pe tumoră – necesită reintervenție chirurgicală pentru obținerea de margini negative.

CDIS

Pacientele cu CDIS fără carcinom invaziv asociat tratate cu chirurgie conservatoare și radioterapie a întregului sân – pragul pentru margine negativă este considerat de 2 mm; dacă CDIS este minim sau focal în proximitatea marginii, sub 2 mm, conduita trebuie individualizată, reexcizia putând uneori a fi evitată.

CDIS cu microinvazie – marginile negative trebuie să fie considerate de minim 2 mm, componenta principală fiind CDIS.

Carcinomul invaziv

Marginile negative sunt reprezentate de absența celulelor canceroase în marginea de rezecție sau absența cernelii de marcaj pe țesutul tumoral.

Carcinomul mamar invaziv cu o componentă de CDIS, indiferent de extensivitatea acestuia – marginile negative sunt definite ca „fără cernelă pe tumoră”, indiferent de componenta invazivă sau CDIS din marginea analizată; prognosticul e dat în principal de componenta invazivă.

Dacă marginile sunt pozitive focal microscopic, în absența unei componente intraductale extensive, se poate lua în considerare o doză mai mare de iradiere la nivelul patului tumoral (vezi Anexa Radioterapie). Acesta se recomandă în general la pacientele cu risc crescut de recurență.

Excizia ganglionului sentinelă

Evaluarea clinică a axilei și ecografia axilară sunt recomandate pentru stadializarea clinică a axilei.

Ganglionii suspecti trebuie biopsiați și eventual marcați cu clips radioopac.

Excizia ganglionului sentinelă reprezintă procedura standard pentru pacientele cu axilă negativă clinic sau cu biopsie negativă (puncție cu ac fin) a ganglionilor suspecti. Recomandarea se bazează pe rezultatele studiilor randomizate, demonstrând reducerea morbidității membrului superior după excizia ganglionului/ganglionilor sentinelă comparativ cu limfodisecția axilară (durere, limfedem, deficite senzoriale etc).^(3, 4)

Chirurgul trebuie să fie instruit într-un centru care practică de rutină identificarea și excizia ganglionilor sentinelă și/sau să aibă minim 20 de cazuri de identificare a ganglionilor sentinelă, respectând criteriile de sensibilitate și specificitate din literatură.

Dacă pacienta nu are acces imediat la un serviciu cu experiență în excizia ganglionului sentinelă, aceasta trebuie trimisă către un centru care oferă această terapie.

Evaluarea anatomopatologică a ganglionilor sentinelă și decizia terapeutică se face după colorație cu hematoxilină-eozină. IHC ganglionilor sentinelă nu se recomandă de rutină; aceasta nu s-a asociat cu îmbunătățirea supraviețuirii în general.⁽⁵⁾

IHC pentru ganglionii sentinelă poate fi luată în considerare când rezultatul la colorația HE este echivoc.

După chimioterapie neoadjuvantă, identificarea duală (radioizotop și colorimetric) este recomandată pentru a reduce frecvența rezultatelor fals negative.

La pacientele cu tumori T1,2 și cu 1 sau 2 ganglioni sentinelă pozitivi, fără terapie neoadjuvantă, tratate conservator și care vor face postoperator radioterapie a întregului sân, se poate omite limfodisecția axilară a stațiilor 1 și 2.^(6, 7)

Bibliografie

1. NCCN Guidelines Version 3.2018, 1Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast- 2 conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014 May 10;32(14):1507-15.
2. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546-553.
4. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599-609.
5. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA 2011;306:385-393.
6. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010;252:426-432; discussion 432-423.
7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-575.

Anexa 10. Principii de chirurgie radicală

1. Indicații de chirurgie radicală – Mastectomie modificată tip Madden cu sau fără disecția ganglionului sentinelă:

- Forme neinvazive – carcinom ductal in situ (Stadiul 0) cu sau fără reconstrucție
- Forme neinvazive – carcinom ductal in situ (Stadiul 0) tratate conservator dar cu margini pozitive pe piesa operatorie cu sau fără reconstrucție
- Formele de cancer inflamator
- Forme locale avansate, cu raport san/tumora mic, stadiul III
- Forme avansate simptomatice (tumori sângerânde, nerresponsive la terapia sistemică) ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

2. Indicații de limfadenectomie axilară completă

- Adenopatii suspecte clinic – indicație relativă
- Adenopatii suspecte clinic după chimioterapie neoadjuvantă
- Ganglion sentinelă invadat ^(17,54,55)

Anexa 11. Principiile de radioterapie în cancerul mamar

Radioterapia este o metoda eficientă în cancerul mamar, atât ca tratament cu intenție curativă cât și cu scop paliativ.

Radioterapia locoregională scade rata de recidivă locală și, în anumite situații, crește supraviețuirea. ⁽¹⁾

Se recomandă planificarea individualizată a tratamentului bazat pe imaginile CT. Pentru delimitarea volumelor țintă și a organelor la risc (plămân, cord, etc) se utilizează ghidurile publicate în literatură. ⁽²⁻⁴⁾

Tehnicile de control al respirației pot fi utilizate pentru reducerea dozelor administrate organelor și țesuturilor sănătoase (în principal inima și plămâni). ⁽⁵⁻⁷⁾

Debutul radioterapiei

Dacă nu este indicată chimioterapia, intervalul optim de timp între intervenția chirurgicală și debutul iradierii adjuvante este de 4-8 săptămâni. Prolungirea intervalului peste 8 săptămâni nu afectează, conform unor studii recente, supraviețuirea. ⁽⁸⁾ Totuși, aceasta întârziere a debutului iradierii nu se poate prelungi prea mult, date din alte studii arătând ca un interval mai mare de 20 săptămâni între chirurgie și iradierea postoperatorie poate fi detrimentală. ^(9,10)

Dacă este indicată chimioterapia adjuvantă, radioterapia va începe după completarea chimioterapiei.

Carcinomul ductal in situ (CDIS)

Radioterapia întregului sân este indicată în cazurile de CDIS operat conservator, deoarece reduce riscul de recidivă mamară ipsilaterală, dar nu și mortalitatea legată de cancerul mamar. ^(11,12)

Iradierea "boost" (suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral) nu este recomandată uzual în toate cazurile, dar crește suplimentar controlul local în cazurile cu risc crescut de recidivă locoregională: vârsta sub 50 ani, grad nuclear crescut, tumoră mare, margini de rezecție <2mm. ⁽¹⁴⁾

Volume țintă: sânul ipsilateral, +/- volum țintă suplimentar: patul tumoral (pentru iradierea "boost").

Radioterapia nu este recomandată de rutină după mastectomie în CDIS. Folosirea RT postmastectomie trebuie decisă individual, în cazuri bine selecționate, în funcție de factori precum: tehnica chirurgicală utilizată, statusul marginilor de rezecție, gradul nuclear al CDIS, mărimea tumorii. ⁽¹⁷⁾

Cancerul mamar incipient

1. Iradierea sânului ipsilateral (radioterapia "whole breast")

Radioterapia întregului sân este indicată în cazurile de cancer mamar operat conservator, ⁽¹⁸⁻²⁴⁾ deoarece reduce atât riscul de recidivă (locoregională și la distanță) cât și mortalitatea legată de cancerul mamar. ⁽²⁵⁾ Iradierea "boost" (suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral) crește suplimentar controlul local în cazurile cu risc crescut de recidivă locoregională: vârsta sub 50 ani, tumori slab diferențiate (G3), carcinom ductal in situ extensiv, invazie limfovaculară, margini de rezecție focal invadate sau < 1 mm. ⁽²⁶⁾

Volume țintă: sânul ipsilateral, +/- volum țintă suplimentar: patul tumoral (pentru iradierea "boost"). NB: marcarea intraoperatorie a patului tumoral cu clipsuri de titan crește acuratețea cu care se conturează și tratează volumul țintă pentru supraimpresia "boost".

2. Iradierea postmastectomie (+/- reconstrucție)

Radioterapia postmastectomie este indicată la pacientele cu ganglioni axilari invadați (independent de numărul de ganglioni pozitivi și de tratamentul sistemic administrat). ^(24,27) De asemenea, este indicată în cazurile pT3, pT4 sau cu rezecții incomplete R1, independent de starea ganglionilor regionali. ⁽²⁷⁻²⁹⁾

Pe baza datelor unor analize retrospective publicate recent ^(29,30) comisia oncologică *poate avea în vedere* indicația de radioterapie postmastectomie și pentru cazurile pT2 pN0 care au o asociere de factori de risc pentru recidivă locoregională, precum: vârsta <50 ani, margini de rezecție <1mm, invazie limfovaculară, RE și RP negativi, G3.

Volume țintă: peretele toracic ipsilateral, +/- volum țintă suplimentar: cicatricea postmastectomie (pentru iradierea "boost").

3. Iradierea regională (managementul ariilor ganglionare)

Radioterapia regiunilor ganglionare regionale (iradierea regională) este indicată, după tratamentul conservator sau mastectomie, în funcție de starea ganglionilor regionali (invazia tumorală ganglionară).

Radioterapia regională *este indicată* în cazul în care există invazie tumorală la nivelul ganglionilor axilari, deoarece reduce riscul de recidivă regională și la distanță și crește intervalul liber de boală. ^(31,32)

1. Pentru cazurile cu ≥ 4 ggl invadați ($\geq pN2a$) indicația de radioterapie este foarte bine susținute de

dovezi.

2. În situațiile clinice cu 1-3 ganglioni axilari invadați tumoral, indicația de radioterapie este ceva mai controversată. Totuși, date rezultate din analiza retrospectivă a subgrupurilor de pacienți din trialuri randomizate au arătat ca pacienții cu 1-3 și cele cu ≥ 4 ganglioni axilari invadați au beneficiu similar după iradierea regională. ⁽³³⁻³⁵⁾

Pe lângă datele retrospective există evidențe privind beneficiul iradierii regionale (scăderea riscului de recidivă locoregională și la distanță, creșterea intervalului fără boală și o tendință de îmbunătățire chiar a supraviețuirii), indiferent de numărul de ganglioni invadați, evidențe provenite din studii randomizate prospective (Canadian trial NCIC-CTG MA.20 și EORTC 22922-10925). ^(27,36,37)

Radioterapia regională nu este în general recomandată la pacienții fără ganglioni axilari invadați (pN0) după disecție axilară standard (fără tumoră reziduală axilară) sau biopsia ganglionului sentinela. ⁽²⁴⁾

Radioterapia regională include iradierea următoarelor grupe ganglionare: ganglionii supra- și infraclaviculari, +/- ganglionii mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc (ex: disecție axilară incompletă, efracție ganglionară extracapsulară). După disecție axilară, partea de axilă operată nu trebuie iradiată, cu excepția situațiilor de boală reziduală axilară postchirurgicală. ⁽⁴⁰⁾

Când există indicația de radioterapie regională, iradierea ganglionilor mamari interni pare să ofere un mic, dar semnificativ statistic, beneficiu de supraviețuire, fără o creștere a cardiotoxicității tratamentului (la pacienții fără tratament anti-HER2). ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

Volume țintă: axilar; supra/infraclavicular; mamar intern ipsilateral.

4. Iradierea parțială a sânelui

Iradierea accelerată parțială a sânelui este o modalitate de iradiere adjuvantă a cancerului mamar incipient operat conservator, care nu este unanim acceptată, în afara trialurilor clinice. Presupune iradierea patului tumoral, fără iradierea întregului sîn. Are avantajul scurtării perioadei de tratament și excluderii țesutului sănătos mamar din volumul țintă. ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾

Asociația Americană de Radioterapie (ASTRO) a definit grupul de pacienți la care radioterapia parțială a sânelui ar putea fi recomandată, în afara studiilor clinice: vârsta ≥ 50 ani, cu tumori unicentrice/unifocale de carcinom ductal invaziv pT1 (≤ 2 cm), cu margini negative ≥ 2 mm, ER pozitive, BRCA negative și fără invazie limfovaculară (tumori cu risc redus de recidivă locală). ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

Pacienții sunt încurajați să participe în trialuri clinice de iradiere accelerată parțială a sânelui.

Cancerul mamar avansat locoregional

Pacienții cu boală avansată locoregională vor beneficia inițial de tratament sistemic neoadjuvant. În cazul în care boala devine rezecabilă se recomandă intervenție chirurgicală urmată de radioterapie adjuvantă. Dacă boala rămâne nerezecabilă, radioterapia trebuie luată în considerare pentru tratarea tuturor extensiilor inițiale ale tumorii. ⁽²⁴⁾

După chirurgia conservatoare care urmează tratamentului sistemic neoadjuvant *este indicată* radioterapia adjuvantă la nivelul sânelui ipsilateral restant. De asemenea, *se recomandă* iradierea regiunilor limfatice: ganglionii supra- și infraclaviculari, +/- mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă. Dacă există ganglioni axilari pozitivi după tratamentul sistemic neoadjuvant *este indicată* iradierea regiunilor limfatice: ganglionii supra- și infraclaviculari, mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă. ^(40,52,53)

După mastectomia care urmează tratamentului sistemic neoadjuvant *se recomandă* iradierea peretelui toracic și a regiunilor limfatice: ganglionii supra- și infraclaviculari, +/- mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă. Dacă există ganglioni axilari pozitivi după tratamentul sistemic neoadjuvant *este indicată* iradierea peretelui toracic și a regiunilor limfatice: ganglionii supra- și infraclaviculari, mamari interni ipsilaterali și orice zonă axilară aflată la risc de recidivă. ^(40,52,55)

Dacă boala rămâne nerezecabilă după tratamentul sistemic neoadjuvant se indică radioterapia locoregională. Se vor iradia sânul ipsilateral și ganglionii regionali.

Trebuie evaluat răspunsul la radioterapie după 45-50 Gy pentru selecția cazurilor care pot deveni rezecabile (radioterapie preoperatorie). ⁽⁵⁶⁾

Boala Paget a sânelui

Pacienții care asociază leziuni invazive sau CDIS în sân, tratate conservator, vor avea indicație de

radioterapie adjuvantă a sânului (aceleași indicații ale iradierii adjuvante ca în cazul tratamentului conservator al cancerului mamar incipient).

Tumorile Phyllodes borderline și maligne

Rolul radioterapiei adjuvante în tumorile Phyllodes a fost intens dezbătut.

O metaanaliză publicată în 2015 a evidențiat scăderea riscului de recidivă locală la pacientele cu tumori Phyllodes borderline și maligne dacă se asociază radioterapie adjuvantă chirurgiei conservatoare (fără efect asupra supraviețuirii globale și intervalului liber de boală).⁽⁶⁶⁾ Chiar și după excizie locală largă cu margini negative > 1 cm, RT aduce un beneficiu de control local.⁽⁶⁷⁾

Radioterapia adjuvantă postmastectomie în cazul tumorilor Phyllodes borderline și maligne⁽⁶⁸⁾ trebuie discutată în comisia oncologică, ținând cont de caracteristici precum: dimensiunea tumorii, starea și dimensiunile marginilor de rezecție.⁽⁶⁶⁾

Bibliografie:

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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;17:2087–106.
2. V. Offersten, et al(2015). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 114,(1), 3-10.
3. <https://www.rtog.org/corelab/contouringatlases/breastcanceratlas.aspx>.
4. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al, Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013; 52: 703–710.
5. Swanson T, Grills IS, Ye H et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:24–30.
6. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al (2006) Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1375–1380.
7. Zurl B, Stranzl H, Winkler P, Kapp KS. Quantitative assessment of irradiated lung volume and lung mass in breast cancer patients treated with tangential fields in combination with deep inspiration breath hold (DIBH). *Strahlenther Onkol* 2010. 186:157–162.
8. Van Maaren MC, et al: The influence of timing of radiation therapy following breast conserving surgery on 10-year disease free survival. *British Journal of Cancer* volume 117, pages 179–188 (11 July 2017).
9. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, Pisani P, Forman D (2004) Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 90(7): 1343–1348.
10. Olivetto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, Germain F, Speers C, Wai E, Holloway C, Kwan W, Kennecke H (2009) Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(1): 16–23.
11. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N: Postoperative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, Nov 21, 11:CD000563.
12. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488.
13. Manjeet Chadha, Jason Portenoy, Susan K. Boolbol, Alyssa Gillego, and Louis B. Harrison, "Is There a Role for Postmastectomy Radiation Therapy in Ductal Carcinoma In Situ?," *International Journal of Surgical Oncology*, vol. 2012, Article ID 423520, 2012.
14. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
15. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
16. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20-year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(4):412-9.
17. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(14):907-911.
18. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14(3):177-184.
19. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; (11):19-25.
20. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, and F. Cardoso. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.
21. Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135
23. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.
24. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268- 2275.
25. 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;62:1035-1039.
26. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307- 316;
27. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;373:317-327.
28. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J (2007) Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 82:247–253;
29. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116–126 ;
30. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014; 383: 2104–2106.
31. Whelan T, Olivetto I, Ackerman I et al (2011) NCIC- CTG MA. 20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29(Suppl); abstract LBA 1003;
32. Poortmans P, Kirkove C, Budach V et al (2013) Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *EJC* 47(Suppl 2) ;
33. NCCN (2019) Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 3.2018. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site. Accessed 28 Jan 2019.
34. Whelan IO TJ, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Craig- head P, Nolan MC, Bowen J, McCreedy DR, Pritchard KI, Levine MN, Parulekar W (2011) NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29s(LBA1003).
35. Poortmans HS, Carine K, Volker B, Philippe M, Maria CV, Sandra C, Alain F, Harry B, Walter VB (2013) Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Radiother Oncol Supp* 47 (Suppl 2). (EJC).
36. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C (2013) Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta- analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 8:267
37. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fi- etkau R et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III—radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 190:342–351.
38. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 987-1001.
39. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94(3): 264-73.
40. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery, *Radiother Oncol* 2015; 115(3): 342-8.
41. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, Recommendations from GEC ESTRO Breast Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery, *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 199-204.
42. Shah C, Vicini F, Wazer DE et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12: 267-277.
43. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 987-1001.
44. Correa, Candace et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement; *Practical Radiation Oncology* , 2017, Volume 7 , Issue 2 , 73 - 79
45. Budach, W., Matuschek, C., Bölke, E. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol* (2015) 191: 623.
46. Alm El-Din MA, Taghian AG (2009) Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 19:229–235
47. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK et al (2007) Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemo- therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1004–1009
48. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al (2004) Postmastectomy radiation improves local- regional control and survival for selected patients with locally ad- vanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 22:4691–4699

49. Riet FG, Fayard F, Arriagada R, Santos MA, Bourgier C, Ferchiou M, Heymann S, Delaloge S, Mazouni C, Dunant A, Rivera S. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:45-51.
50. 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;91:472-477.
51. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397.
52. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149.
53. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072.
54. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194.
55. Gaurav A, Gupta V, et al. Practical consensus recommendation for Paget's disease in breast cancer. *South Asian J Cancer* 2018, 7(2), 83-86 //
56. Zeng S, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology* 2015, 3, 663-671.
57. Belkacem Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magne N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:492-500.)
58. Varghese SS, et al. Radiotherapy in Phyllodes Tumour. *J Clin Diagn Res* 2017, 11(1), XC01-XC03)

Anexa 12. Regimuri de chimioterapie neoadjuvantă/adjuvantă utilizate în cancerul mamar

1) Her2 negativ

- **dd AC--Paclitaxel:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 14 zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF, urmate de
 - Paclitaxel 175 mg/m², pev 3h, z 1
Se repetă la 14 zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF) ⁽¹⁾
- **ddAC--Paclitaxel sapt:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 14 zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF, urmate de
 - Paclitaxel 80 mg/m², pev 1h
Se repetă săptămânal timp de 12 săptămâni ⁽¹⁾
- **TC:**
 - Docetaxel 75 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri) ⁽²⁾

Alte regimuri:

- **ddAC:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF ⁽¹⁾
- **AC:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri) ⁽³⁾
- **CMF:**
 - Ciclofosfamida 100 mg/m² po z1-14
 - Metotrexat 40 mg/m² iv z 1 & 8
 - 5 Fluorouracil 600 mg/m² iv z 1 & 8
Se repetă la 28 de zile (6 cicluri) ⁽⁴⁾
- **AC-- Paclitaxel săpt:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Paclitaxel 80 mg/m², pev 1h
Se repetă săptămânal timp de 12 săptămâni ⁽⁵⁾
- **AC--Docetaxel:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Docetaxel 100 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri) ⁽⁶⁾
- **TAC:**
 - Docetaxel 75 mg/m² iv z 1
 - Doxorubicina 50 mg/m² iv z
 - Ciclofosfamida 500 mg/m² iv z 1

Se repetă la 21 de zile (6 cicluri) ⁽⁸⁾

2) Her2 pozitiv

- **AC-- T + Trastuzumab** ⁽⁹⁾
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1,
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Paclitaxel 80 mg/m², pev 1h,
Se repetă săptămânal timp de 12 săptămâni cu
 - Trastuzumab 4 mg/kg iv (doza de încărcare), urmat de Trastuzumab 2 mg/kg iv (doza întreținere) săptămânal timp de 1 an. Ca alternativă: Trastuzumab 8 mg/kg (doza încărcare), urmată de Trastuzumab 6 mg/kg iv adm la 21 de zile (doza întreținere), timp 1 an de zile. ⁽⁹⁾
Ca alternativă, Trastuzumab se poate adm sub formă de injecție subcutanată (600 mg), la fiecare 3 săpt, indiferent de greutatea pacientei.

- **ddAC-- T + Trastuzumab:** ⁽¹⁰⁾
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 14 zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF, urmate de
 - Paclitaxel 175 mg/m², pev 3h, z 1
Se repetă la 14 zile (4 cicluri), cu susținere hematologică G-CSF, împreună cu
 - Trastuzumab 4 mg/kg pev (doza de încărcare), urmat de Trastuzumab 2 mg/kg pev (doza întreținere) săptămânal timp de 1 an. Ca alternativă: Trastuzumab 8mg/kg pev (doza încărcare), urmată de Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile (doza întreținere), timp 1 an de zile.
Ca alternativă, Trastuzumab se poate adm sub formă de injecție subcutanată (600 mg), la fiecare 3 săpt, indiferent de greutatea pacientei.

- **ddAC-- T + Trastuzumab + Pertuzumab:**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1,
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Pertuzumab 840 mg pev (doza de încărcare), urmată apoi la fiecare 3 săpt de o doză de întreținere de Pertuzumab 420 mg pev
 - Trastuzumab 8 mg/kg pev (doza încărcare), urmată de Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile (doza întreținere). Ca alternativă, Trastuzumab se poate adm sub formă de injecție subcutanată (600 mg), la fiecare 3 săpt, indiferent de greutatea pacientei.
 - Paclitaxel 80 mg/m², pev 1h, z 1, 8, 15
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev z1
 - Pertuzumab 420 mg pev z1
Se repetă la 21 de zile până la completarea unui an de terapie

- **Paclitaxel + Trastuzumab:** ⁽¹¹⁾
 - Paclitaxel 80 mg/m², pev 1h, *se repetă săptămânal timp de 12 săptămâni cu*
 - Trastuzumab 4 mg/kg pev (doza de încărcare), urmat de Trastuzumab 2 mg/kg pev (doza întreținere) săptămânal timp de 1 an. Ca alternativa: Trastuzumab 8mg/kg pev (doza încărcare), urmată de Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile (doza întreținere), timp 1 an de zile.

- **TCH** ⁽¹²⁾
 - Docetaxel 75 mg/m² iv z 1
 - Carboplatin AUC 6 iv z1
Se repetă la 21 de zile (6 cicluri), cu
 - Trastuzumab 4 mg/kg pev săpt 1, urmat de
 - Trastuzumab 2 mg/kg pev, pentru 17 sapt, urmat de

- Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile, timp 1 an de zile.
Sau
 - *Trastuzumab 8 mg/kg pev sapt 1, urmat de*
 - *Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile, timp 1 an de zile.*

- **TCH+ Pertuzumab:** ⁽¹³⁾
 - Docetaxel 75 mg/m² iv z 1
 - Carboplatin AUC 6 iv z1
Se repetă la 21 de zile (6 cicluri), cu
 - Trastuzumab 8 mg/kg pev z 1
 - Pertuzumab 840 mg pev z 1
Urmate de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev z 1
 - Pertuzumab 420 mg pev z 1
Se repetă la 21 de zile până la completarea unui an de terapie.

- **Docetaxel/ Cyclophosphamide + Trastuzumab** ⁽¹⁴⁾
 - Docetaxel 75 mg/m² pev z 1
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² pev z1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), cu
 - Trastuzumab 4 mg/kg pev săpt 1, urmat de
 - Trastuzumab 2 mg/kg pev, pentru 11 săpt, urmat de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile, timp 1 an de zile.
Sau
 - Trastuzumab 8 mg/kg pev săpt 1, urmat de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile, timp 1 an de zile.

- **AC-- Docetaxel + Trastuzumab:** ⁽¹¹⁾
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1,
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Docetaxel 100 mg/m² pev z 1, se repetă la 21 de zile (4 cicluri), cu
 - Trastuzumab 4 mg/kg pev săpt 1, urmat de
 - Trastuzumab 2 mg/kg pev, pentru 11 săpt, urmat de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev adm la 21 de zile, timp 1 an de zile.

- **AC-- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab**
 - Doxorubicina 60 mg/m² iv z 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² iv z 1
Se repetă la 21 de zile (4 cicluri), urmate de
 - Pertuzumab 840 mg pev ziua 1, urmat de 420 mg pev
 - Trastuzumab 8 mg/kg pev săpt 1, urmat de 6 mg/m² pev
 - Docetaxel 75-100 mg/m² pev z 1, se repetă la 21 de zile (4 cicluri)
Urmate de
 - Trastuzumab 6 mg/kg pev z 1
 - Pertuzumab 420 mg pev z 1
Se repetă la 21 de zile până la completarea unui an de terapie

Bibliografie

1. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive

primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439.

2. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.
3. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496.
4. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 1998;9:489-93.
5. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;258:1663-1671.
6. von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23(12):2676-85.
8. Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:22.
9. Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684.
10. Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al: The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(8):1216-22.
11. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372:134-141.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283.
13. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284.
14. Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single- group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:1121-8.
15. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32.

– **FEC**

- Epirubicin 100 mg/m² iv, z1
 - 5- fluorouracil 500 mg/m² iv z 1
 - Cyclophosphamide 500 mg/m² iv z1
- Se repetă la 21 zile (6 cicluri)*

Bibliografie

1. French Adjuvant Study G. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for nodepositive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001;19(3):602-11.
2. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, et al. Accelerated-intensified cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer patients: results of a multicenter, randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest-Mammella Inter Gruppo Group. J Clin Oncol 2001;19(8):2213-21.

– **EC**

- Epirubicin 90 mg/m² iv Z 1
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² iv z 1,
- Se repetă la 21 zile (4cicluri).*

Bibliografie

1. Hospira UK Ltd. Summary of Product Characteristics: epirubicin 28/06/2013 Available at <http://www.medicines.org.uk/emc/> [Accessed 19/11/13] UCLH- Dosage Adjustment for Cytotoxics in Renal Impairment. Jan 2009 UCLH- Dosage Adjustment for Cytotoxics in Hepatic Impairment. Jan 2009 Coskan U, Gunel N, Onuk E et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. Neoplasma 2003; 50 (3): 210-216 LCA Breast Cancer Clinical Guidelines October 2013.

HORMONOTERAPIE:

- Tamoxifen 20 mg/zi p.o.
- Anastrozol 1 mg/zi, p.o.
- Letrozol 1 mg/zi, p.o.
- Exemestan 1 mg/zi, p.o.
- Goserelin 3,6 mg/28 zile, s.c.

Bibliografie:

1. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, F. Cardoso. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 26, Issue suppl_5, 1 September 2015, Pages v8 v30 , <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>

Anexa 13. Principii de Chirurgie Oncoplastică și Reconstructivă

Definiție

Chirurgia oncoplastică reprezintă abordul chirurgical al cancerului mamar ce respectă principiile oncologice acceptate și previne deformările conturului și simetria sânelor fapt ce îmbunătățește calitatea vieții pacientei.

Factori importanți ce trebuie luați în calcul în decizia unei proceduri oncoplastice sunt:

- Diagnosticul precis preoperator și stadializarea afecțiunii pacientei
- Proporția dintre tumoră și volumul sânelor
- Factorii de risc ai pacientei și preferința pacientei; tipul de procedură oncoplastică ce poate fi oferite
- Poziționarea cicatricilor cât mai favorabil și elementul de simetrie între sâni și recuperarea pacientei.

Principiile chirurgiei oncoplastice includ: ⁽¹⁾

- Siguranța oncologică și obținerea unor margini de siguranță suficiente cât să asigure tratamentul chirurgical complet al cancerului mamar
- Plasarea judicioasă a cicatricilor chiar și în rezecții cu volum mic
- Redistribuire a volumului rezecat se poate face prin mamoplastiile, când volumul rezecat este aproape de 20% din volumul glandular pentru situațiile în care localizarea tumorii ar duce la o deformare semnificativă.

*Extensia rezecției trebuie decisă în comisia multidisciplinară.

*Factorii de risc ce pot interfera cu vindecarea și ulterior pot duce la întârzierea tratamentului adjuvant trebuie luați în calcul în planificarea operației.

Tehnici de reconstrucție mamară

1. Reconstrucție parțială a sânelor
 - Transfer de țesut adipos
 - Tesut autolog – lambouri de vecinătate
2. Reconstrucție completă a parenchimului mamar
 - Expander
 - Implant
 - Tesut autolog
 - Tesut adipos

CHIRURGIE CONSERVATOARE:

Tratamentul neoadjuvant, când este indicat, poate reduce volumul tumoral. Se va rezeca tot patul tumoral la diagnostic, dar se va salva marginea de siguranță oncologică.

Se va lua în considerare necesitatea unei operații la nivelul sânelor contralaterale. Intervențiile de simetrizare nu se recomandă sincron.

În cazul tratamentelor conservatoare ale parenchimului mamar, radioterapia este riguros recomandată cu unele excepții. De aceea este necesară identificarea patului tumoral prin marcaj intraoperator și discuția între chirurg și radioterapeut devine esențială.

CHIRURGIE RADICALĂ:

- Mastectomie cu preservare anvelopei tegumentare +/- complex areolo-mamelonar
 - Rata de recurență asemanătoare cu mastectomia simplă în absența infiltrării tegumentare
 - Calitatea vieții pacientului îmbunătățită

Radioterapia postoperatorie nu este o contraindicație a reconstrucției imediate în multe centre, dar va crește rata complicațiilor și poate modifica rezultatul estetic.

- Reconstrucția postmastectomie (Clin Breast Cancer. 2015 Dec;15(6):519-26. Bezuhly M¹, Wang Y², Williams JG³, Sigurdson LJ⁴ Epub 2015 Jun 18. Timing of Postmastectomy Reconstruction Does Not Impair Breast Cancer-Specific Survival: A Population-Based Study).
 - Fie cu implant de silicon fie într-o singură intervenție sau în două etape (expander/implant-expander)
 - Fie cu țesut autolog
 - Combinat – implant acoperit cu lambou de vecinătate
 - Tehnici de implantare prepectorală prin utilizarea unor mese precum ADM (matrice dermală acelulară) sau sintetică.

Contraindicații absolute pentru reconstructive: carcinomul inflamator, boala metastatică.

Restul contraindicațiilor sunt **relative** și în general reflectă o rată crescută de complicații: BMI>30, pacient fumător, diabetic, radioterapie în antecedente la nivelul toracelui, mastectomie bilaterală, vasculopatii, unele afecțiuni psihiatrice, imposibilitatea de a obține un consimțământ informat pentru tratament. ⁽¹⁾

Reconstrucția poate fi:

1. Imediată (Evită sindromul psihologic postmastectomie (Hu ES¹, Pusic AL, Waljee JF, Kuhn L, Hawley ST, Wilkins E, Alderman AK. Patient reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jul;124(1):1-8)
2. Întârziată
 - a. Nu interferează cu procedurile adjuvante - chimio/radioterapie
 - b. Dezavantaj major – pierderea anvelopei tegumentare

Reconstrucția prin țesut autolog

- a. Prin pedicul liber
- b. Prin pedicul de vecinătate și implant – Latissimus dorsi

Mastectomie profilactică bilaterală pentru reducerea riscului pentru femei cancer naïve (purtoare de mutație genetică) (Lustumbo L¹, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002748. doi: 10.1002/14651858.CD002748.pub3.); sau contralaterale pentru paciente diagnosticate cu cancer mamar și mutație genetică (Goldflam K¹, Hunt KK, Gershenwald JE, Singletary SE, et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. *Cancer.* 2004 Nov 1;101(9):1977-86).

Reduce semnificativ incidența cancerului de sân

- Frecvent oferită în special în cazul femeilor purtoare de mutație BRCA1/2, p53;
- Se poate oferi și în cazurile de risc crescut, fără mutație genetică dovedită în cazurile atent selecționate, după ce pacienta a fost atent consiliată în prealabil
- Mastectomie profilactică contralaterală – radioterapie în antecedente în cazul limfoamelor supradiafragmatice

Anexa 14. Factori predictivi și prognostici

Factori prognostici

Definiție: orice parametru disponibil într-un moment preterapeutic (diagnosticul primar) care se corelează cu supraviețuirea fără boală (DFS) sau globală (DOS) în absența oricărei terapii, corelându-se deci cu istoria naturală a bolii.

Factorul prognostic este un marker al recidivei cancerului mamar.

Factori predictivi

Definiție: orice parametru asociat cu un raspuns la o anumita terapie.

Factori prognostici I (Cancer mamar incipient)

Factor	Oxford	
	LoE0x	GR
1. Mărimea tumorii	1a	A
2. Status ganglionar	1a	A
3. Tipul histologic tumoral (coloid, mucinos, tubular, etc)	2b	B
4. Grad de diferențiere ?	2a	B
5. Vârsta	2a	B
6. Vase limfatice peritumoral și Invazie vasculară (L1 V1)	2b	B
7. pCR după CTNA* în (HER+/G3, HER +2, TN)	1a	A
8. Obezitate (IMC >30 kg/m ²)	1b	B
9. Margini (status rezecție)	1a	A

Legendă: CTNA: Chimioterapie neoadjuvantă; LoEox: Nivel de evidență, Oxford 2001; GR: grad de recomandare

Factori prognostici II (Cancer mamar incipient)*

Factor	Oxford	
	LoEox	GR
• ER / PR	2a	B
• HER 2 (IHC, FISH)	2b	B
• ER / PR / HER2 / Ki-67 ca markeri pentru subtipurile moleculare	2b	B
• teste genetice în N0	1a	A
• Marker de proliferare - Ki-67 înainte, în timpul sau după tratament	1a	B

*Arbeitsgemeinschafts Gynecologische Oncologie e.v. Guidelines Breast. Version 2018.1

Ediția a 8-a a AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM Staging System (2019) a operat o integrare a noilor biomarkeri cu definițiile anatomice TNM existente. Această ediție acordă o importanță deosebită următorilor biomarkeri: ER, PR, HER2, Ki-67, asociat cu gradul de diferențiere (Nottingham Grading System). Pe baza acestor criterii pacientele pot fi grupate în grupe de *stadiu prognostic patologic*.

Stadializarea prognostică patologică este aplicabilă doar pacientelor tratate prin excizie chirurgicală completă ca tratament primar, la care se adaugă raportul anatomo-patologic complet, grading-ul histopatologic (Nottingham) și biomarkerii ER,PR, HER2.

Introducerea biomarkerilor în stadializarea prognostică patologică combinată cu stadializarea clinică permite o individualizare și o mai bună evaluare a prognosticului (Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and important changes in the TNM Staging System for the Breast Cancer. ASCO Educational Book, 2018).

Cancerul mamar este clasificat în 3 subtipuri majore pe baza prezenței sau absenței unor markeri moleculari pentru receptorii estrogenici, progesteronici și ai factorului 2 de creștere epidermală ERBB2 (fostul HER2):

- ER +, PR +, ERBB2 - : 70% din cazuri
- ER +, PR +, ERBB2 +: 15-20% din cazuri
- ER -, PR -, ERBB2 -: 15% din cazuri (Triplu Negativ)

Peste 90% din totalul cancerelor mamare sunt non-metastatice la momentul diagnosticului.

Pentru pacientele cu cancer mamar non-metastatic scopul tratamentului este eradicarea tumorii și prevenirea recidivei.

Pentru pacientele cu cancer mamar triplu negativ riscul de recidivă este mai mare spre deosebire de celelalte două subtipuri, cu o supraviețuire specifică la 5 ani de 85% pentru stadiul I triplu negativ, comparativ cu 94-99% pentru subtipul ER și PR pozitivi și ERBB2 pozitiv.

Terapia sistemică a cancerelor de sân non-metastatice este determinată de subtipul în care sunt încadrate:

- ER și PR +: terapie endocrină; un număr mic vor primi și CMT;
- ERBB2 +: vor primi terapie țintită cu anticorpi sau terapie cu molecule mici inhibitoare asociate cu CMT;
- Triplu negative: numai CMT.

Terapia locală în cazul cancerului de sân non-metastatic constă în excizie locală largă urmată de radioterapie postoperatorie sau mastectomie.

Există o tendință actuală de a administra terapia sistemică preoperator.

Cancerul de sân metastatic este tratat de asemenea în funcție de subtipul căruia îi aparține. Scopul terapiei constă în prelungirea vieții și ameliorarea simptomelor.

Supraviețuirea globală medie în cazul cancerului metastatic triplu negativ este de 1 an, comparativ cu 5 ani în cazul celorlalte 2 subtipuri tumorale.

Terapia cancerului mamar va fi individualizată în funcție de subtipul tumoral, stadiul anatomic clinic (TNM) și opțiunea pacientei (WaksAG, ¹Winer E P.¹ Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323).

Anexa 15. CDIS. Criterii de eligibilitate pentru tratamentul conservator

- Leziune unicentrică
- Raportul tumoră/sân anticipează un rezultat cosmetic favorabil
- Anticiparea obținerii marginilor țesutului sănătos ≤ 2 cm
- Fără microcalcificări difuze evidente pe mamografie
- Fără contraindicații pentru Rx Terapie

Indicațiile mastectomiei în tratamentul CDIS

Mastectomia este indicată pacienților care nu sunt candidate pentru chirurgia conservatoare, celor care preferă mastectomia ^(1,4) și în scop terapeutic pentru a reduce riscul de cancer mamar.

Chirurgia conservatoare contraindicată:

- CDIS multicentric
- CDIS cu microcalcificări extinse pe mamografie
- Antecedente de iradiere a sânelui pentru altă leziune de tip CDIS tratată anterior
- Sarcina (excepție în trimestrul 3) datorită întârzierii inacceptabile a radioterapiei
- Imposibilitatea obținerii unor margini de rezecție negative după excizii repetate intraoperator
- Anticiparea unui rezultat cosmetic nesatisfăcător datorită întinderii leziunii.

Mastectomia profilactică poate fi recomandată pacienților cu cancer mamar sau ovarian ereditar, care prezintă mutații ale genelor susceptibile BRCA1 și BRCA2. În aceste cazuri mastectomia poate reduce riscul de cancer cu până la 90%. ^(2,3) Pacienta poate opta pentru mastectomie simplă, mastectomie radicală modificată, mastectomie cu conservarea tegumentului sau mastectomie cu conservarea complexului areolo-mamelonar. Ultimile două tehnici de mastectomie sunt, de obicei, urmate de reconstrucția imediată a sânelui. Discuții și precauții speciale trebuie luate în cazul mastectomiei cu conservarea complexului areolo-mamelonar.

Bibliografie

1. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2013; 216:966.
2. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633.
3. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055.
4. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, et al. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg* 2016.

Anexa 16. Identificarea și diagnosticul leziunilor mamare oculte

Definiție

Leziunile mamare oculte sunt structuri nepalpabile prezente la pacientele asimptomatice. Acestea sunt depistate de mamografia screening efectuată la pacientele de peste 40 ani.

Protocolul de diagnostic, localizare preoperatorie și tratament al unei leziuni mamare nepalpabile este în funcție de tipul leziunii.

Tipuri de leziuni

1. Calcificările

Cele suspecte mamografic sunt cel mai bine evaluate prin magnificare, astfel evidențiindu-se și extensia lor.

Ecografia mamară și axilară se efectuează pentru excluderea leziunilor asociate; calcificările sunt oculte ecografic. ^(1,2)

Vacuum-biopsia stereotactică este metoda standard de biopsie diagnostică a calcificărilor (ac 10G). La sfârșitul procedurii se inseră un marker în aria biopsiei.

Reperajul preoperator al leziunilor oculte se face sub ghidaj mamografic sau stereotactic având ca target marker clipul. În cazul ariilor extinse cu calcificări în care se tentează chirurgie conservatoare, se pot utiliza 2 sau 3 fire de reperaj preoperator pentru a ghida extensia leziunilor.

2. Anomalii/asimetrii de densitate vizibile doar mamografic și oculte ecografic ^(1,2,3)

Se efectuează stereotactic core biopsy (14G) urmată de inserție de clip marker.

Reperajul mamografic preoperator se face sub ghidaj mamografic sau stereotactic pentru leziunile suspecte.

*Când leziunea este vizibilă și ecografic, se efectuează biopsie ghidată ecografic (14G). În cazul limfoganglionii mari suspecte de metastază, ecografia axilară este întotdeauna urmată de biopsie ghidată ecografic (14G). Când limfoganglionii anormale sunt situați în profunzime sau în proximitatea vaselor axilare, biopsia cu ac gros poate fi înlocuită cu biopsie cu ac fin. ⁽⁴⁾

Pentru leziunile ecografice foarte mici se inseră un clip de marcare. De asemenea, pentru leziunile mari înainte de începerea terapiei neoadjuvante chimioterapice se inseră clipul de marcare. ⁽⁴⁾

Reperajul preoperator se face sub ghidaj ecografic pentru tratamentul chirurgical conservator al leziunilor maligne.

IRM-ul mamar se indică în cazul carcinoamelor lobulare pentru a stabili multifocalitate și multicentricitatea leziunilor; de asemenea, se indică IRM în cazul leziunilor oculte mamografic și în cazul unor sâni cu densitate crescută ce fac imposibilă interpretarea mamografiei. În aceste situații biopsia se poate face ghidată prin IRM cu inserția unui clip de marcare ce se poate identifica preoperator mamografic.

3. Metode diagnostic

- Imagistica prin rezonanță magnetică
- Biopsia cu ac gros (core biopsy)
- Reperajul preoperator cu harpon metalic

Bibliografie:

1. Kopans DB. Breast Imaging. 3rd ed . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
2. Berg WA, Birdwell RL. Diagnostic Imaging. Breast. Salt Lake City, UT: Amirsys; 2006
3. Ikeda DM. Breast Imaging: The Requisites. Philadelphia: Elsevier;2004
4. Heywang-Koebrunner SH, Schreer I and Barter S (2014) *Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures*, 3rd edition. Thieme. ISBN: 978-3131028938.

Anexa 17. Carcinomul lobular in situ (CLIS)

Carcinomul lobular in situ reprezintă 5,6% din totalul biopsiilor și are o serie de similitudini cu hiperplazia lobulară atipică.

Diagnosticul este stabilit numai anatomopatologic.

Mamografia este cea mai eficientă metodă imagistică de depistare identificând microcalcificări.

Incidența sa a crescut în ultimile decenii de aprox. 4 ori în SUA (0,9 % în 1978 vs. 3,9% în 1998).⁽¹⁾

Diagnosticul poate fi stabilit prin biopsie cu ac gros sau excizie după reperaj ecografic cu harpon metalic preoperator.

Femeile cu CLIS au un risc crescut de a dezvolta un carcinom lobular invaziv sau un carcinom ductal invaziv, de aprox. 4 ori mai mare decât riscul populației generale. Unii autori consideră că CLIS nu este un precursor al cancerului lobular invaziv,^(2,3,4,5) în timp ce alții îl consideră un precursor.⁽⁶⁻⁸⁾

În prezent nu există un standard de tratament al CLIS. Ghidul NCCN (2017) recomandă excizia locală în cazul în care diagnosticul a fost stabilit prin biopsie cu ac gros.⁽⁹⁾ Riscul ca examenul la parafină să identifice o leziune mai avansată este de 5%.⁽¹⁰⁾ Recidivă locală nu pare a fi influențată de statusul marginilor rezeceției.⁽¹¹⁾

Terapia hormonală (chemoprevenția) este controversată. Ghidul NCCN din 2017 recomandă folosirea tamoxifenului. De asemenea, studiul NSABP a aratat o reducere cu 56% a riscului unui CLIS de a evolua către unul invaziv.⁽¹²⁾

Terapia chirurgicală recomandată este excizia locală fără a încerca obținerea marginilor negative.

Cât privește radioterapia, acesta nu este indicată neexistând dovezi în acest sens.

Bibliografie

1. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75:259–68.
2. Andrade VP, Ostrovnaya I, Seshan VE, Morrogh M, Giri D, Olvera N, De Brot M, Morrow M, Begg CB, King TA. Clonal relatedness between lobular carcinoma in situ and synchronous malignant lesions. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R103.
3. 16. Hwang ES, Nyante SJ, Yi Chen Y, Moore D, DeVries S, Korkola JE, Esserman LJ, Waldman FM. Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer.* 2004;100:2562–72.
4. 17. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, Oesterreich S, McAuliffe PF. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2015;17:76.
5. 18. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, Aref A. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol.* 2005;23:5534–41.
6. 19. Begg CB, Ostrovnaya I, Carniello JV, Sakr RA, Giri D, Towers R, Schizas M, De Brot M, Andrade VP, Mauguen A, Seshan VE, King TA. Clonal relationships between lobular carcinoma in situ and other breast malignancies. *Breast Cancer Res.* 2016;18:66.
7. 20. Bagaria SP, Shamoni J, Kinnaird M, Ray PS, Giuliano AE. The florid subtype of lobular carcinoma in situ: marker or precursor for invasive lobular carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1845–51.
8. 21. 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;106:2104–12.
9. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast—a review. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:279–89.
10. Rendí MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:914–21.
11. Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2263–71.
12. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Jr, Wade JL, 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295:2727–41.

Anexa 18. Tumora Phyllodes (TP) borderline și malignă. Principii de diagnostic și tratament

Definiție

Grupă aparte de tumori fibroepiteliale, asemănătoare morfologic cu fibroadenomul intracanalicular, dar cu o celularitate stromală crescută.

Clasificare ^(1,2)

- Benigne (75%)
- Borderline (16%)
- Maligne (9%)

Criterii histologice de clasificare: gradul celularității stromale și atipiile, numărul mitozelor (>10/10 HPF - malign; 4-9/10 HPF - borderline), natura marginilor tumorale.

NB: diagnostic diferențial dificil între tumora Phyllodes malignă și sarcomul mamar primar și carcinomul metaplastic cu celule fuziforme (spindle cell metaplastic). ⁽³⁾

Incidența

Vârsta medie a diagnosticului: 39 ani - TP benignă; 45 ani - TP borderline; 47 ani - TP malignă.

Incidența recidivei locale: benignă - 10-17%; borderline - 14-25%; malignă - 23-30%

Recidivele la nivelul sânului sunt frecvente (10-30%). ⁽⁴⁾

Metastazele la distanță sunt rare (<10%) și aproape exclusiv întâlnite în TP maligne. Propagarea se face pe cale sanguină și foarte rar limfatic. Metastazarea se face predominant în plămâni, țesuturi moi, oase, pleură.

Diagnostic

Examen clinic

Tumoră cu caracter clinic de fibroadenom, dar cu creștere rapidă în timp scurt, caracter polilobular, diametru mediu 6-10 cm. Mobilitatea redusă pe țesuturile înconjurătoare sugerează invazia lor. Uneori adenopatii axilare, deși ganglionii sunt afectați foarte rar (15%).

Ecografie

Elemente de benignitate (conturul tumorii), zone hipoecogene în interior, microcalcificări, fără atenuare posterioară.

Mamografie

Dificil de interpretat pentru tumorile mari. Pot atrage atenția contururile neregulate.

IRM

Are o acuratețe mai mare. ⁽⁵⁾

Puncția biopsie cu ac gros

Acuratețea este controversată. Unele studii o estimează la 50%, ⁽⁶⁾ altele estimează valoarea predictivă pozitivă la 76,5%. ⁽⁷⁾

Examenul histopatologic al fragmentului de biopsie sau al piesei chirurgicale este DECISIV în stabilirea naturii tumorii și a orientării conduitei.

Tratament

Chirurgical

- Excizia locală largă
- Mastectomia simplă

Disputele sunt legate de dimensiunea marginilor de siguranță. Pentru tumorile borderline și maligne se consideră dezirabilă o margine negativă ≥ 1 cm. ⁽⁸⁾

Riscul de recidivă este influențat de: Indexul mitotic > 10/10 HPF; diametrul tumorii; marginile de rezecție negative. ⁽⁹⁾

Stadializarea axilei: nu se recomandă de rutină. În cazul identificării clinice sau imagistice a ganglionilor axilari suspecți, se poate analiza beneficiul explorării ganglionului sentinelă.

Tratamentul adjuvant: nu se recomandă de rutină.

- CMT: nu se recomandă
- Radioterapia: poate fi luată în discuție după terapia conservatoare dacă diametrul tumorii ≥ 2 cm sau dacă mastectomia a fost făcută pentru o tumoră cu diametrul ≥ 10 cm. Ea poate scădea incidența recidivei locale dar nu influențează supraviețuirea globală. ^(10,11,12)

Bibliografie

1. Tavassoli FA, Devilee P. editors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2003
2. Arbeitsgemeinschafts Gynecologische Oncologie e.v. Guidelines Breast. Version 2018.1
3. Benjamin Y Tan, Geza Acs, Sophia K Apple, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016 January; 68(1): 5–21. doi:10.1111/his.12876
4. Benjamin Y Tan, Geza Acs, Sophia K Apple, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016 January; 68(1): 5–21. doi:10.1111/his.12876.
5. Tallet A, Rua S, Jalaguier A, et al. Impact of preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer patients candidates for an intraoperative partial breast irradiation. *Transl Cancer Res* 2015;4:148-54.
6. Zhi-Rui Zhou, Chen-Chen Wang, Zhao-Zhi Yang, et al. Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thorac Dis* 2016;8(11):3361-3368
7. Abdulcadir, D., Nori, J., Meattini, I., et al. (2014). Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology* 40(7), 859–864. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.02.222>
8. Pezner, R. D., Schultheiss, T. E., & Paz, I. B. (2008). Malignant phyllodes tumor of the breast: Local control rates with surgery alone. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(3), 710-713. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.051
9. Fou, A., Schnabel, F. R., Hamele-Bena, D., et al. (2006). Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *American Journal of Surgery*, 192(4), 492–495. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.06.017>
10. Mituś, J., Reinfuss, M., Mituś, J. W., Jakubowicz, J., Blecharz, P., Wysocki, W. M., & Skotnicki, P. (2014). Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast Journal*, 20(6), 639–644. <http://doi.org/10.1111/tbj.123>
11. Gnerlich, J. L., Williams, R. T., Yao, K., et al. (2014). Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Annals of Surgical Oncology*, 21(4), 1222–1230. <http://doi.org/10.1245/s10434-013-3395-6>
12. MDAnderson Guidelines. Breast cancer. Pregnancy and breast cancer. V6, 2017

Anexa 19. Cancerul de sân în timpul sarcinii. Principii diagnostic și tratament

Cancerul de sân (CS) este cea mai frecventă afecțiune malignă diagnosticată în timpul sarcinii (1 cancer la 3.000 sarcini).^(1,2)

Diagnosticul CS se stabilește prin examen clinic, biopsie (histologie), mamografie și ecografie, eventual imagistică prin rezonanță magnetică.^(5,7)

Diagnosticul este întârziat datorită modificărilor fiziologice de sarcină ale sânilor. O formațiune tumorală a sânului care persistă mai mult de 2 săptămâni trebuie privită cu suspiciune.

Rareori se manifestă prin scurgeri mamelonare sanghinolente. Uneori se pot găsi antecedente de cancer de sân în familie.

Investigațiile imagistice

Mamografia cere experiență. Se efectuează obligatoriu cu un șort abdominal protector și se recomandă ca prima expunere să fie în incidență oblică. Dacă se evidențiază o masă suspectă vor fi efectuate și expuneri în incidențele cranio-caudală și medio-laterală. Mamografia va fi bilaterală.⁽³⁾

Ecografia este o investigație este foarte utilă putând face distincția între o formațiune solidă și una chistică.^(6,8)

În cazurile în care diagnosticul este dificil se poate recurge la IRM. Folosirea gadolinium-ului nu este recomandată fiind nefrototoxic fetal.^(9, 10, 12)

Diagnostic

Puncția biopsie cu ac gros este metoda diagnostică de elecție (90% sensibilitate).^(6,11) Nu se recomandă puncția aspirativă cu ac fin.

Tipul histologic cel mai frecvent întâlnit este carcinomul ductal invaziv.^(12,13,14) Imunohistochimia (ER, PR, HER2, Ki67) este utilă pentru caracterizarea tumorii maligne. Caracteristicile imunohistochimice și prognostice sunt similare cancerului aparut la femeile tinere.⁽¹⁵⁾

Formele de cancer inflamator pot crea dificultăți diagnostice. Dacă fenomenele inflamatorii nu cedează la antibiotic se va trece la o biopsie tegumentară.

Prognosticul cancerului mamar în timpul sarcinii nu este mai rău decât în afara sarcinii.^(16,17,18)

Stadializarea

Se va face ca și la femeia negravidă.

Radiografia toracică și ecografia hepatică se pot face de rutină. Scintigrafia osoasă, dacă se impune, se amână după naștere. IRM se va recomanda cu precauție.

Identificarea și excizia ganglionului sentinelă se va efectua numai cu Tc⁹⁹.^(19,20) Acesta se va injecta dimineața pentru a diminua timpul și doza de iradiere. Se contraindică folosirea coloranților (albastru de metilen, isosulphan) datorită riscului de reacții alergice sau anafilactice materne și a efectelor fetale necunoscute.^(21,22)

Tratament

1. Trimestrul I:
 - a. Pacienta poate avea ca opțiune să întrerupă sarcina. Decizia va fi individualizată după consiliere.
 - b. Opțiuni: chirurgie și radioterapie
 2. Trimestrul II
 - a. Opțiuni: Chirurgie + radioterapie + chimioterapie
 3. Trimestrul III
 - a. Opțiuni: Chimioterapie + Chirurgie + Chimioterapie
 - b. RxTerapia se administrează postpartum.
- *Chirurgia* (mastectomia, chirurgia conservatoare, identificarea și excizia ganglionului sentinelă, limfadenectomia axilară) și anestezia se pot practica în siguranță pe toata durata sarcinii.^(8,22)

Monitorizarea fetală trebuie făcută pre și postoperator și uneori chiar și intraoperator.

Postoperator se vor administra tocolitice, în caz de contracții uterine dureroase, analgezice și se va face profilaxia tromboembolică datorită statusului procoagulant al sarcinii. ⁽²²⁾

– *Radioterapia*

Ideal se recomandă postpartum. Dacă intervenția chirurgicală s-a efectuat în trimestrul I sau II și radioterapia nu poate fi amânată postpartum, ea se poate face în siguranță în primele două trimestre.

– *Chimioterapia*

Se vor recomanda aceleași scheme și aceleași doze bazate pe biologia tumorii și factorii prognostici. ⁽²³⁾

Chimioterapia (CMT) va putea începe după 14 săptămâni pentru a evita efectul teratogen fetal. ⁽⁴⁾ În trimestrele II și III chimioterapia este sigură. ^(1,8,24-29) Chimioterapia nu va fi administrată după săptămâna 35.

Evaluarea la distanță a copiilor expuși la CMT in utero nu a relevat deficiență în dezvoltarea neuro-motorie și cognitivă și nici anomalii organice sau afecțiuni maligne. ^(27,30)

– *Hormonoterapia* este contraindicată în sarcină.

– *Terapia antiHer2* este contraindicată în sarcină.

Pregătirea prenatală

Nașterea trebuie să aibă loc într-o unitate de nivel 3. Ea trebuie planificată după 37 săptămâni (evitarea complicațiilor prematurității). ⁽¹⁾ Modul de naștere va depinde de indicațiile obstetricale. Ultima cură de citostatice va trebui planificată cu 3 săptămâni înainte de naștere pentru a permite refacerea măduvei hematogene. ⁽³⁾

Placenta va trebui examinată histopatologic după naștere (risc mic de metastaze). ^(31,32) Ablactarea este recomandată pacienților în curs de tratament sistemic sau care au făcut chimioterapie în cursul sarcinii. ⁽⁴⁾

Bibliografie

1. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683–9.
2. du Bois A, Meerpohl HG, Gerner K, et al. Effect of pregnancy on the incidence and course of malignant diseases. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993;53(9):619–24.
3. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106(2):237–46.
4. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl 1):S1–S12.
5. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):215–8.
6. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138(1):91–8.
7. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(1):1–4.
8. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(8):837–43.
9. Shellock FG, Kanal E. Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. *J Magn Reson Imaging* 1991;1(1):97–101.
10. Bellin MF, Webb JA, Van Der Molen AJ, et al. Safety of MR liver specific contrast media. *Eur Radiol* 2005;15(8):1607–14.
11. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11(4):339–42.
12. Parente JT, Amsel M, Lerner R, et al. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):861–4.

13. King RM, Welch JS, Martin Jr JK, et al. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160(3):228–32.
14. Tobon H, Horowitz LF. Breast cancer during pregnancy. *Breast Dis* 1993;6:127–34.
15. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055
16. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16(1):76–82.
17. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1):45–51.
18. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009;15(5):461–7.
19. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(9):1348–51.
20. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):78–83.
21. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14(3):250–4.
22. Ni Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18(1):60–6.
23. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29.
24. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283–91.
25. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16(12):1855–60.
26. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19(4):607–13.
27. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):302–12.
28. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107(6):1219–26.
29. Peccatori FA, Azim Jr HA, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(3):591–4.
30. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2(3):173–7.
31. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2179–86.
32. Dunn Jr JS, Anderson CD, Brost BC. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):846

Anexa 20. Boala Paget. Principii de diagnostic și tratament

Boala Paget a sânului este o formă rară de neoplazie a sânului manifestată clinic printr-o leziune eczematiformă, pruriginoasă, ce afectează complexul areolo-mamelonar. În faze avansate se poate prezenta ca o ulcerăție sângerândă ce retractează mamelonul.

Boala Paget (BP) izolată a mamelonului este foarte rară și mai puțin agresivă.

Incidența:

În scădere în SUA în perioada 1988-2002, de la 1,31 la 0,66/100.000 femei/an. ⁽¹⁾

Prezentare:

- BP cu cancer ductal invaziv (37-58%)
- BP cu CDIS (30-63%)
- BP izolată (4-7%)
- BP fără invazie (rară)

Boala Paget a sânului se asociază cu carcinomul ductal invaziv sau carcinomul ductal in situ în proporție de până la 90%. ^(2,3,4)

Boala Paget se asociază cu o tumoră palpabilă în 50% din cazuri, afectează predominant femeile iar vârsta medie la care apare este de 62 ani.

Diagnostic

- *Examen clinic:*
 - Leziune eczematiformă a mamelonului, pruriginoasă; uneori ulcerată și sângerând; uneori retecție mamelonară
 - Tumoră palpabilă în cadranul central sau alt cadran.
- *Puncția biopsie tegumentară (punch biopsy): diagnostică*
- *Ecografie & Mamografie:* pentru a depista leziuni mamare asociate
- *IRM sân:* pentru depistarea leziunilor mamare oculte ecografic sau mamografic. Leziunile asociate pot fi multifocale (același cadran) sau multicentrice (cadrane diferite). ^(1,5,6,7)

Tratament

Adecvat stadializării leziunii subiacente, în cazul asocierii cu un carcinom mamar non-invaziv sau invaziv.

A. Chirurgie

1. Mastectomia

Cel mai frecvent practică. Justificată de asocierea cu leziunile multicentrice/multifocale. În 60 % din cazuri BP este asociată cu carcinom invaziv, iar în 60% din cazuri este asociată cu afectare ganglionară ^(8,9)

2. Tratamentul conservator mamar (retecția de cadran central împreună cu complexul areolo-mamelonar).

În cazul în care IRM nu evidențiază boala multifocală/multicentrică tratamentul conservator este o alternativă acceptabilă. ^(3, 9, 10,11)

Supraviețuirea globală este echivalentă după mastectomie comparativ cu terapia conservatoare mamară.

Incidența mastectomiei este însă mult mai mare în SUA comparativ cu chirurgia conservatoare (82% vs. 18%) ⁽¹⁾

3. Stadializarea axilară: Ganglionul sentinelă.

Evaluarea este recomandată în cazul asocierii BP cu leziuni mamare invazive și în cazul evidențierii clinice sau imagistice (ecografic, mamografic, IRM) a ganglionilor suspecti. ^(12,13,14)

B. Chimioterapie

Conform recomandărilor pentru stadiul leziunii invazive sau non-invazive asociate. ⁽⁹⁾

C. Raditerapie

Conform recomandărilor pentru stadiul leziunii invazive sau non-invazive asociate.

Radioterapia adjuvantă este recomandată în cazul tratamentului chirurgical conservator al bolii Paget. ^(9,14)

Bibliografie

1. Chin-Yan Chen, Li-Min Sun, BA Anderson. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation and treatment in the US. *Cancer* 2006;1(107):1448-1458.
2. Ashikari R, Park K, Huvos AG, et al. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680-5;
3. Dominici LS, Lester S, Liao GS, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* 2012;204:18-22;
4. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997;4:287-92)
5. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001;24:397-400;
6. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget. *Journal of the American College of Surgeons*, 206(2), 316–321.
7. Trebska-Mc Gowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Research Gate*, 20August 2013. <http://www.glandsurgery.org/article/view/2625/3518>.
8. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95:1-7
9. Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *J Cancer*. 2017;8(14):2653-2662.
10. 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;91:472-7;
11. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:313-9).
12. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-3;
13. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS 3rd, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-3).
14. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):513-21.