

Ghid

de management al cancerului mamar

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 608bis din 03/09/2009, Actul a intrat în vigoare la data de 03 septembrie 2009

RESPONSABIL: Prof. Dr. Rodica Anghel, Președinte Comisia de Oncologie a Ministerului Sănătății

Grupul de lucru pentru elaborarea acestui ghid a fost alcătuit din: Prof. Dr. Rodica Anghel¹, Dr. Laurenția Minea¹, Dr. Mircea Dediu¹, Dr. Xenia Bacinschi¹, Dr. Alexandru Eniu², Dr. Dan Eniu², Conf. Dr. Lucian Miron³, Dr. Brândușa Aldea (Institutul Oncologic Prof. Dr. Al. Trestioreanu București, UMF Gr. T. Popa Iași, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca)

Revizia a fost realizată de doi experți: Prof. Dr. Viorica Nagy - medic oncolog medical și radioterapeut, Dr. Ștefan Curascu Lucian Miron - medic oncolog medical

1. EPIDEMIOLOGIE

Neoplasmul mamar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, având o incidență în Uniunea Europeană de 109,8/100.000 femei/an și o mortalitate de 38,4/100.000 femei/an.

Referitor la frecvența bolii în România, față de anul 1960 când reprezenta 6,9% din totalitatea tumorilor maligne la femei, în 1978 atinge 13,5%, iar în 1996 ajunge la 22,61%, situându-se pe primul loc în patologia oncologică la femei. Incidența cancerului mamar în România a crescut de la 25 la suta de mii de femei în 1988, la 40,14 la suta de mii de femei în 1996, când prevalența bolii a fost de 252,22 la suta de mii de femei. Incidența a atins cifra de 50,56 la suta de mii de femei în 2006.

Și mortalitatea prin cancer mamar a crescut de la 11,2 la suta de mii în 1960, 15,6 la suta de mii în 1978, 19,00 la suta de mii în 1988, 20,67 la suta de mii de femei în 1996, ajungând în anul 2004 la valoarea de 28,25 la suta de mii de femei și în 2006 la 23,88 la suta de mii de femei.

2. DIAGNOSTIC

Stabilirea diagnosticului se bazează pe: (1) examinarea clinică a sânului și ariilor ganglionare, istoric personal și familial, examen clinic general; (2) investigații imagistice (mamografie, ecografie, eventual RMN mamară); (3) confirmare anatomo-patologică (puncție-biopsie sau biopsie excizională). Puncția citologică cu ac subțire nu se mai recomandă în diagnosticul cancerului mamar deoarece nu poate preciza factorii de prognostic necesari alegerii conduitei terapeutice. Confirmarea histologică a malignității trebuie să preceadă orice gest terapeutic.

Diagnosticul anatomo-patologic final trebuie să se facă în concordanță cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), iar încadrarea în clasificarea TNM (International Union Against Cancer și American Joint Committee on Cancer, ediția 2002) se face numai după analiza tuturor țesuturilor prelevate și efectuarea tuturor investigațiilor cerute de stadializare.

Examenul histopatologic trebuie să precizeze:

- tipul histologic
- volumul tumoral,
- nivelul invaziei tumorale (carcinom invaziv vs carcinom in situ),
- gradul de diferențiere,
- statusul ganglionar: număr de ganglioni examinați/numărul de ganglioni invadați tumoral,
- statusul receptorilor hormonalni [ER, PgR]
- statusul HER2, și
- starea marginilor de rezecție în cazul intervențiilor chirurgicale.

Rezultatul testării ER și PgR determinat prin imunohistochimie trebuie să indice procentajul de celule cu ER și PgR pozitivi. Determinarea imunohistochimică a exprimării receptorului HER2 trebuie făcută în același timp cu receptorii hormonalni, înaintea luării unei decizii terapeutice. Când rezultatele semicantitative imunohistochimice pentru determinarea amplificării HER2 sunt ambigue (++) , este recomandată hibridizarea in situ (FISH, CISH). Se poate face și determinarea amplificării genice (FISH sau CISH) de la început, fără a mai efectua studiul imunohistochimic.

3. STADIALIZARE TNM

Stadializarea TNM include evaluarea tumorii primare, a limfoganglionilor axilari și a prezenței metastazelor. Pentru tumora primară, diametrul maxim al tumorii, gradul de infiltrare al structurilor locoregionale (perete toracic, tegument) și aspectul inflamator al sânului sunt importante.

Evaluarea include o anamneză completă, insistând pe aspectele legate de tumora primară, evoluția acesteia și statusul menopauzal. Examenul clinic complet, aprecierea statusului de performanță, evaluarea hematologică și biochimică (hemoleucograma completă, teste funcționale hepatice și renale, fosfataza alcalină, calcemie), sunt obligatorii. Determinarea markerilor tumorali CA 15-3, ACE nu este utilă în diagnosticul tumorilor mamare. În funcție de rezultatele acestora și de simptomatologie, dar și în cazul pacientelor cu risc înalt (N2 anatomo-patologic, cu 4 sau mai mulți ganglioni axilari pozitivi, sau tumora T4, sau cu semne clinice sau paraclinice ce ridică suspiciunea prezenței metastazelor), se pot indica și alte explorări paraclinice: radiografie sau tomografie toracică, ecografie sau tomografie abdominală, scintigrafie osoasă, tomografie sau RMN la nivelul SNC. [III, B]

Există două modalități de stadializare. Prima este stadializarea clinică, care se bazează pe rezultatul examinării clinice și pe informațiile obținute în urma investigațiilor imagistice. A doua este stadializarea patologică (desemnată prin prefixul "p"), care se bazează pe informațiile obținute în urma intervenției chirurgicale și a examinării patologice a piesei operatorii (tumoră și limfoganglioni). Aceste două modalități de stadializare nu sunt perfect superpozabile.

Tumora primară (T):
 Tx - tumora primară nu poate fi evaluată
 T0 - nu există dovezi care să indice prezența unei tumori primare
 Tis - carcinom in situ (DCIS, LCIS, boală Paget cu afectare strict mamelonară)
 T1 - tumoră cu diametrul maxim ≤ 2 cm
 T1mic: $\Phi < 1$ mm
 T1a: $\Phi = 1-5$ mm
 T1b: $\Phi = 5-10$ mm
 T1c: $\Phi = 10-20$ mm
 T2 - tumoră cu diametrul maxim > 2 cm și ≤ 5 cm
 T3 - tumoră cu diametrul maxim > 5 cm
 T4 - tumoră cu extensie directă la peretele toracic sau tegument (nu conține dimensiunile)
 T4a: Extensie la peretele toracic (fără invazia mușchilor pectorali)
 T4b: Edem/ulcerație cutanată, sau noduli de permeație pe tegumentul mamar ipsilateral
 T4c: T4a + T4b
 T4d: Carcinom inflamator
 Ganglionii limfatici (N):
 Nx - invazia ganglionilor limfatici nu poate fi evaluată
 N0 - nu există invazie tumorală în ganglionii limfatici
 N1 - ganglionii axilari sunt invadați și își păstrează mobilitatea
 N2
 N2a: ganglionii axilari sunt invadați și fixați între ei sau de alte structuri
 N2b: ganglionii mamari interni sunt singurii invadați
 N3
 N3a: invazia ganglionilor subclaviculari
 N3b: invazia ganglionilor mamari interni și axilari
 N3c: invazia ganglionilor supraclaviculari
 Ganglionii limfatici (pN):
 Gradul histopatologic (G) - se acordă un scor de la 1 (favorabil) la 3 (nefavorabil) pentru numărul de tubuli,

pNx - ganglionii regionali nu pot fi evaluați
 pN0 - fără invazie evidențiată histologic a ganglionilor axilari (și fără a se fi determinat ITC = celule tumorale izolate = celule tumorale unice sau grupuri de celule tumorale având diametrul maxim $< 0,2$ mm; ITC sunt detectate prin metode imunohistochimice sau moleculare) și se pot nota cu (i+) - respectiv pN0(i+) sau pN0(i-).
 pN1
 pN1mi microinvazie a ganglionilor axilari (focare tumorale de 0,2-2 mm)
 pN1a invazia a 1-3 ganglioni axilari
 pN1b microinvazie în ganglionii mamari interni clinic negativi detectată prin SLND
 pN1c microinvazie în ganglionii mamari interni clinic negativi detectată prin SLND și invazia a 1-3 ganglioni axilari
 pN2
 pN2a: invazia a 4-9 ganglioni axilari (cel puțin un focar tumoral > 2 mm)
 pN2b: invazia ganglionilor mamari interni clinic pozitivi, fără invazia ganglionilor axilari
 pN3
 pN3a:
 invazia a > 10 ganglioni axilari (cel puțin un focar tumoral > 2 mm) sau
 invazia ganglionilor subclaviculari
 pN3b:
 invazia ganglionilor mamari interni clinic pozitivi și invazia a cel puțin 1 ganglion axilar
 invazia ganglionilor mamari interni clinic negativi depistată prin SLND și invazia a cel puțin 4 ganglioni axilari
 pN3c: invazia ganglionilor supraclaviculari
 Metastazele (M):
 Mx - prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată
 M0 - nu există metastaze la distanță
 M1 - există metastaze la distanță

pleomorfismul nuclear și numărul de mitoze; cele trei scoruri se adună și se obține scorul final:
 scor 3-5 - gradul 1 (celule tumorale bine diferențiate)
 scor 6-7 - gradul 2 (celule tumorale moderat diferențiate)
 scor 8-9 - gradul 3 (celule tumorale slab diferențiate)
 Stadializarea TNM [de reținut că stadiul stabilit inițial se poate schimba dacă în primele 4 luni după operație investigațiile imagistice decelează metastaze (în absența semnelor de progresie a bolii), cu condiția să nu se fi efectuat CHT neoadjuvantă]:

Stadiul 0	Tis	N0	M0				
Stadiul I	T1	N0	M0				
Stadiul IIA	T0-1	N1	M0	/	T2	N0	M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0	/	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T0-3	N2	M0	/	T3	N1	M0
Stadiul IIIB	T4	N0-2	M0				
Stadiul IIIC	T0-4	N3	M0				
Stadiul IV	T0-4	N0-3	M1				

De asemenea, patologul va evalua marginile de rezecție notând rezultatul:
 - R0 - margini negative
 - R1 - margini pozitive microscopic
 - R2 - margini pozitive macroscopic
 Dacă stadializarea patologică se realizează după efectuarea tratamentului neoadjuvant, trebuie folosit prefixul "y" (ex. ypT2N1).
 Examinarea IHC va preciza statusul receptorilor hormonali (ER și PgR) și statusul HER2:

Tumorile mamare sunt caracterizate din punct de vedere al răspunsului la tratamentul hormonal în funcție de receptorii de estrogeni și progesteron ca:

- a. Înalt responsive: ER+ \geq 10% și PgR +/-
- b. Non-responsive: ER- și PgR-
- c. Cu răspuns incert: ER+ < 10%, sau lipsa unuia dintre ER sau PgR-

În funcție de HER2 rezultatul poate fi:

- a. IHC 0,1+ -> HER2 negativ
- b. IHC 2+ -> HER2 incert -> FISH sau CISH
- c. IHC 3+ -> HER2 pozitiv

Dacă la evaluarea imunohistochimică rezultatul determinării HER2 este ambiguu (de tip "++"), se determină statusul HER prin metoda FISH sau CISH:

- a. FISH sau CISH + -> HER2 pozitiv
- b. FISH sau CISH - -> HER2 negativ
- c. FISH sau CISH incert -> retestare

Pacientele au fost încadrate în trei categorii de risc pentru cancerul mamar operat (St. Gallen 2007)

Tabel 1. Categoriile de risc pentru cancerul mamar operabil

Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
Trebuie să fie îndeplinite toate criteriile de mai jos: Vârsta \geq 35 ani pT \leq 1- 2 cm G1 ER+, PgR+ HER2 negativ fără invazie angio-limfatică peritumorală	pN0 și cel puțin unul din următoarele criterii: Vârsta < 35 ani pT > 1- 2 cm G2 sau G3 ER-, PgR- HER2 pozitiv Invazie angio-limfatică peritumorală sau pN1 și ER+, PgR+ și HER2 negativ	pN1 și HER2 pozitiv sau pN1 și ER negativ, PgR negativ sau pN2 sau pN3

Tratamentul cancerului mamar constă în tratament locoregional (intervenție chirurgicală și/sau radioterapie) și tratament sistemic (chimioterapie, hormonoterapie și terapie biologică).

Strategia terapeutică se stabilește de o echipă multidisciplinară, ce include cel puțin un chirurg oncolog, un radioterapeut și un oncolog medical, și dacă este posibil un anatomo-patolog. În cadrul echipei se decid modalitățile terapeutice și secvențialitatea lor.

Cancerle cu posibilă transmitere ereditară se evaluează și din punct de vedere genetic. Un alt aspect care trebuie avut în vedere este legat de consilierea rudelor.

4. TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR NEINVAZIV (IN SITU)

Cancerul mamar neinvaziv include carcinomul lobular in situ (CLIS) și carcinomul ductal in situ (CDIS). Carcinomul mamar in situ nu este o boală sistemică (membrana bazală nu este depășită), motiv pentru care tratamentul local este singura indicație terapeutică (chimioterapia nu este indicată la pacientele cu carcinom in situ).

Tratamentul CDIS este chirurgical: se poate practica excizia focarului de CDIS cu conservarea sânului sau mastectomia totală. În cazurile de CDIS în care nu se pot obține margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun, se indică o mastectomie (totală) simplă (MS). Aceasta este utilizată și în cazul unor leziuni localizate în 2 sau mai multe cadrane. Opțional se poate recurge la MS. La cererea pacientei, chiar dacă marginile de rezecție ale piesei de sectorectomie sunt negative, se practică MS. Tot opțional, după MS se poate face o reconstrucție mamară. [B]

După intervenția chirurgicală conservatoare se recomandă radioterapie (50 Gy/5 săptămâni). [A] La pacientele cu tumoră ER+ se administrează tamoxifen. [II, A]

La pacientele cu CDIS nu este necesară limfadenectomia axilară. Nu se recomandă identificarea și biopsierea ganglionului santinelă odată cu sectorectomia la pacientele cu CDIS pur. Orice ganglion palpabil trebuie biopsiat. Biopsierea ganglionului santinelă la pacientele la care se practică mastectomie se recomandă când există dubiu asupra prezenței carcinomului invaziv, în tumorile foarte mari, difuze sau în cazul microcalcificărilor pluricentrice.

CLIS diferă de CDIS prin faptul ca este mai frecvent multicentric sau bilateral. Tratamentul este similar cu cel al CDIS cu excepția faptului că nu se recomandă intervenții conservatoare. Decizia terapeutică se poate lua de comun acord cu pacienta, putând fi efectuată mastectomia unilaterală sau chiar mastectomia bilaterală profilactică. Pentru reducerea riscului de cancer invaziv se poate administra tamoxifen. La pacientele care s-au decis pentru intervenție chirurgicală se practică mastectomia

bilaterală profilactică, de obicei cu reconstrucție mamară imediată. Radioterapia și chimioterapia nu au nici un rol în tratamentul CLIS. [A]

5. TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR INVAZIV OPERABIL

În această categorie se includ cancerurile mamare în stadiile I, II și o parte din stadiile IIIA (T3N1M0).

5.1. EVALUARE ÎNȚIALĂ

Bilanțul preterapeutic la pacientele cu cancer mamar invaziv operabil include pe lângă examenul clinic investigații imagistice și de laborator pentru excluderea prezenței leziunilor secundare. Se recomandă efectuarea de mamografie și ecografie mamară bilaterală la toate pacientele. RMN mamar, scintigrafia osoasă, evaluările imagistice abdominale și/sau toracice au următoarele indicații:

1) RMN de sân:

a) metastază ganglionară axilară de carcinom mamar confirmată histologic sau boală Paget a mamelonului, dar fără tumoră primară identificată [T(x)-N₁₋₃] - pentru identificarea tumorii primare

b) cancer mamar confirmat, dar cu extensia incertă a bolii - pentru stabilirea extensiei locale și identificarea unei eventuale boli multicentrice

c) înainte și după tratamentul neoadjuvant - pentru a evalua răspunsul și aprecierea oportunității exciziei limitate

2) scintigrafie osoasă:

a) simptome specifice sau creșterea FAL

b) substadiul T3-N1-M0

3) evaluare imagistică a abdomenului (CT, RMN, ecografie):

a) teste funcționale hepatice anormale

b) simptome abdominale

c) anomalii abdominale depistate la examenul fizic

d) stadiul T3-N1-M0

4) evaluare imagistică a toracelui - indicată când există simptomatologie pulmonară

5) PET sau PET/CT - nu se recomandă pentru stadializarea acestor paciente din cauza ratei mari de rezultate fals negative sau fals pozitive, sensibilității reduse în detectarea leziunilor < 1 cm, a celor low grade sau a invaziei ganglionare axilare.

5.2. TRATAMENTE LOCOREGIONALE

5.2.1. Chirurgia

Tratamentul chirurgical constă în: chirurgia conservatoare de organ (rezeecția tumorală largă cu limfadenectomie axilară completată ulterior cu radioterapia) sau mastectomia radicală modificată. Cele două opțiuni sunt cu valoare egală în ce privește supraviețuirea, dar controlul local este inferior cu circa 8-10% în cazul tratamentului conservator.

a. Chirurgia conservatoare (S+A+RTE) înseamnă excizia locală largă a tumorii (sectorectomie sau cadranectomie mamară cu margine liberă peritumorală de minim 1 cm - macroscopic) asociată cu evidare ganglionară a nivelelor axilare I și II (pentru stadializarea morfopatologică corectă a axilei este nevoie de examinarea a cel puțin 10 ganglioni). În post-operator se va asocia obligatoriu iradierea sânelui restant.

Contraindicațiile absolute ale chirurgiei conservatoare asociată cu radioterapie (S+A+RTE):

- existența a două sau mai multe tumori situate în cadrane diferite sau prezența de microcalcificări difuze cu aspect malign; CDIS extensiv;
- o iradiere a regiunii pectorale în antecedentele personale, la o doză care cumulează cu doza post-operatorie necesară de 50 Gy ar duce la o doză totală inacceptabilă (> 70 Gy).
- prezența unei sarcini, mai ales în primele 6 luni.
- persistența marginilor pozitive după mai multe încercări rezonabile de chirurgie conservatoare;
- carcinomul mamar inflamator.
- tumori mari (> 4 cm), mai ales în sâni mici, dacă nu se intenționează administrarea de terapie neo-adjuvantă;
- dorința pacientei

Contraindicațiile relative ale chirurgiei conservatoare asociată cu radioterapie (S+A+RTE):

- localizarea retro-areolară;
- prezența mai multor tumori macroscopice în același cadran sau a unor microcalcificări cu semnificație incertă;
- existența unor margini pozitive ale piesei de rezeecție chirurgicală, în situația în care o nouă excizie ar compromite rezultatul cosmetic al intervenției.

NB. Aceste situații, cu raport dimensional tumoră/sân nefavorabil, în care o excizie largă a tumorii (oncologic satisfăcătoare, cu margini libere) ar conduce la un rezultat cosmetic inacceptabil, constituie contraindicații relative ale chirurgiei conservatoare deoarece păstrarea unei părți importante din glanda mamară este totuși posibilă cu ajutorul tehnicilor de reconstrucție parțială a sânelui derivate din chirurgia plastică: mamoplastii, mini-lambou de latissimus dorsi, tehnici de remodelare și reumplere a țesutului mamar (= chirurgia oncoplastică).

- existența unei colagenoze de tipul sclerodermiei sau a lupusului eritematos (fibroză severă a sânelui după radioterapie);
- existența unui sân mare, cu ptoză de gradul III la care reproductibilitatea poziției pe masa de iradiere și omogenitatea dozei nu pot fi asigurate.

Nu sunt contraindicații ale chirurgiei mamare conservatoare asociată cu radioterapie (S+A+RTE):

- - adenopatii axilare palpabile sau metastatice confirmate;
- - cancerul mamar bilateral sincron sau metacron;
- - retracția tegumentului, mamelonului sau a glandei mamare;
- - antecedente familiale de cancer mamar;
- - un risc mare de metastaze la distanță

b. Mastectomia radicală modificată (MRM) înseamnă extirparea completă a glandei mamare, cu areolă, mamelon, grăsimea perimamară, fără mușchii pectorali, asociată cu evidare ganglionară axilară - nivelele I și II. Nivelul III se rezecă în cazul în care intraoperator se evidențiază adenopatii sugestive pentru invazie metastatică macroscopică la nivelele I-II).

c. Evaluarea histopatologică a ganglionului santinelă

În mod opțional, în instituțiile medicale în care există condițiile și experiența necesare (centre cu expertiză în domeniu), limfadenectomia axilară de nivel I și II poate fi înlocuită cu biopsia ganglionului santinelă. În cazul în care acesta este pozitiv se recomandă însă o limfadenectomie a nivelelor I și II.

Biopsia ganglionului santinelă nu este indicată în următoarele situații:

- în cazurile în care sunt ganglioni axilari palpabili
- în cazurile de tumori T3 sau T4
- în tumori multicentrice
- înaintea exciziei axilare largi sau a biopsiilor excizionale
- după reconstrucție mamară sau implantarea de proteză
- în sarcină sau lactație
- după tratament sistemic neoadjuvant în afara trialurilor clinice

Tot ca o opțiune legată de mastectomie trebuie menționată reconstrucția mamară. Ea poate fi luată în discuție în toate cazurile de MRM (mastectomie radicală modificată) sau MS (mastectomie simplă). Reconstrucția mamară nu are impact asupra riscului de recurență sau asupra supraviețuirii, dar îmbunătățește calitatea vieții. Decizia de reconstrucție este în funcție de: preferințele pacientei, statusul fizic, istoricul de fumătoare, comorbidități, planul de iradiere și experiența echipei de chirurghi. Reconstrucția mamară poate fi imediată (în aceeași ședință operatorie cu mastectomia) sau tardivă (la mai mult timp de la terminarea tratamentului oncologic). Contraindicațiile reconstrucției mamare imediate sunt: necesitatea radioterapiei postoperatorii, stadiul avansat al bolii. În cazul pacientelor care solicită reconstrucția mamară imediată, opțiunile tehnice sunt mastectomia cu conservarea tegumentului (skin-sparing) sau mastectomia cu conservarea areolei și mamelonului (nipple-sparing), tehnici care permit obținerea celor mai bune rezultate cosmetice, fără a influența ratele de recidivă locală.

Mastectomia radicală Halsted (extirparea completă a sânelui, cu areolă, mamelon, grăsimea perimamară, cu mușchii pectorali mare și mic, asociată cu evidarea completă a axilei, inclusiv nivelul III) nu mai are nici o indicație astăzi și nu trebuie practicăta nici de necesitate din cauza sechelelor pe care le induce.

5.2.2. Radioterapia

Iradierea sânelui după intervenția chirurgicală conservatoare este tratament standard. [I, A] Se face cu aparatură de iradiere cu energii înalte (accelerator linear sau cobalt) pe 2 câmpuri tangențiale opuse. În centrele dotate corespunzător simularea se face cu ajutorul tomografiei computerizate cu simulare virtuală și planul de tratament este computerizat astfel încât distribuția dozei în volumul țintă să fie omogenă, cu doze minime în organele la risc (cord, plămân). [A] În centrele insuficient dotate simularea și planul de tratament se fac convențional. [D] Se iradiază cu DT = 45-50 Gy, 1.8-2 Gy/fracție, 5 fracții/săptămână, în 4-6 săptămâni. După aceasta doză se suplimentează iradierea cu 10-16-18 Gy (2 Gy/fracție) la nivelul patului tumoral care include cavitatea de rezecție și 1,5 - 2 cm margini de siguranță (fotoni, electroni sau brachiterapie). Supraimpresia la nivelul patului tumoral este recomandată mai ales în cazul pacientelor tinere, cu ganglioni axilari pozitivi, cu invazie limfovaculară și/sau margini de rezecție pozitive. Opțional (centre de iradiere foarte aglomerate), se utilizează fracționarea accelerată DT = 42.5 Gy în 16 fracții (2.66 Gy/fracție). [B]

Iradierea peretelui toracic post mastectomie radicală se recomandă pentru pacientele cu: tumoră mai mare de 5 cm, mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi, ganglion(i) axilar(i) pozitiv(i) dar cu efracție capsulară, margine de rezecție pozitivă sau la distanță mai mică de 1 mm față de tumoră. (Marginile de rezecție sunt considerate ca inadecvate dacă sunt sub 1 mm și adecvate dacă sunt peste 10 mm. Marginile de rezecție cu valori între aceste două limite sunt incerte și se vor lua în calcul și alți factori de risc pentru recidivă). Doza de iradiere este de 40 Gy în 4 săptămâni volumul țintă fiind reprezentat de peretele toracic ipsilateral și cicatricea postmastectomie. [A]

Iradierea peretelui toracic și a sânelui este opțională în caz de 1-3 ganglioni pozitivi.

Iradierea ganglionilor regionali: în carcinoamele invazive se iradiază sânel sau peretele toracic și zona supraclaviculară dacă există mai mult de 4 ganglioni pozitivi sau dacă există ganglioni pozitivi la nivelul II sau III axilar (skip metastases). Doza totală este DT = 50 Gy în fracții de 1.8-2 Gy. În cazurile cu evidare ganglionară axilară inadecvată și/sau efracție capsulară se indică și iradierea axilei.

Iradierea ariilor ganglionare supraclaviculare și mamare interne este standard pentru toate cazurile cu invazie la acest nivel. Pentru cazurile cu ganglioni axilari neinvadați se iradiază ganglionii mamari interni când tumora primară este mai mare de 2 cm, a fost situată central sau în cadranele interne sau când există semne clinice sau imagistice de interesare ganglionară mamară internă.

Radioterapia post-operatorie se începe imediat după cicatrizarea plăgii operatorii. Asocierea radioterapiei cu chimioterapia adjuvantă se poate face secvențial, după terminarea curelor de chimioterapie. În cazul unor factori de risc multipli pentru recidivă, se poate administra concomitent, intercalată între administrările de citostatice. La pacientele cu margini de rezecție pozitive sau inadecvate, dacă re-excizia nu este posibilă, radioterapia se poate administra înaintea chimioterapiei.

Iradieră parțială a sânelui este indicată numai pentru pacientele cu risc redus de recidivă sau în cadrul unor studii clinice. [B] Se utilizează iradiere externă conformațională sau brachiterapie. Volumul țintă include patul tumoral și o margine de 1 cm în cazul iradierii cu electroni și 2-2,5 cm în iradierea cu fotoni. Se administrează 34 Gy în 10 fracții, 2 fracții/zi în cazul brachiterapiei HDR (cu debit mare) sau 45 Gy în 3,5-5 zile în brachiterapia LDR (cu debit mic). Opțional, se utilizează fracționarea accelerată, DT = 38.5 Gy în 10 fracții, 2 fracții/zi în cazul iradierii cu fotoni.

Iradieră intraoperatorie cu fotoni sau electroni în fracție unică se poate utiliza în centrele cu expertiză și dotare corespunzătoare. Este indicată în iradierea parțială a sânelui în intervențiile conservatoare.

5.3. TRATAMENTUL ADJUVANT

Strategia terapeutică se elaborează în funcție de:

1. estimarea sensibilității tumorii la tratamentul hormonal
2. riscul de recidivă (tabelul 1)

Tumorile endocrin responsive sunt caracterizate de exprimarea intensă a ER sau/și PgR. Cele non-responsive nu exprimă ER și PgR. Un nivel redus de exprimare a receptorilor hormonal (<10% celule pozitive), absența PgR și HER2 supraexprimat se corelează cu un caracter incert al responsivității endocrine.

Pacientele cu tumori considerate endocrin responsive au următoarele indicații:

- tratament adjuvant hormonal (tabelul 2, 3),
- sau o combinație de chimio și hormonoterapie.

Pacientele cu status incert al receptorilor hormonal au indicație de hormono și chimioterapie.

Pacientele cu tumori endocrin non-responsive nu beneficiază de hormonoterapie dar au rezultate superioare în urma chimioterapiei.

Pentru cazurile cu HER2 supraexprimat sau amplificat pe lângă hormono și chimioterapie se recomandă tratamentul cu trastuzumab.

În stabilirea deciziei terapeutice se ia în calcul beneficiul potențial, efectele secundare posibile și preferința pacientei.

Tabelul 2: Indicația de tratament adjuvant funcție de statusul HER2

HER2	Receptori pozitivi	Receptori negativi
Negativ	HT ± CHT (în funcție de risc)	CHT
Pozitiv	HT + CHT + T	T + CHT

Tabelul 3: Indicația de tratament adjuvant funcție de categoria de risc

Categoria de risc	Endocrin responsabilă	Incert	Endocrin non-responsivă
scăzut	± HT	± HT	-
intermediar	HT ± CHT	CHT + HT	CHT
crescut	CHT + HT	CHT + HT	CHT

Chimioterapia (CHT) adjuvantă este tratamentul standard pentru toate pacientele cu risc intermediar sau crescut. [A] Inițierea hormonoterapiei cu tamoxifen se face după încheierea chimioterapiei adjuvante. [II, A]. Inhibitorii de aromatază se pot administra fie concomitent cu chimioterapia fie secvențial după chimioterapie. Tamoxifenul se poate administra atât în pre cât și post menopauză. AI se administrează numai în postmenopauză

Trastuzumabul este recomandat la pacientele cu HER2 pozitiv, care nu prezintă contraindicații, fie concomitent cu chimioterapia (taxani), fie secvențial. Tratamentul cu trastuzumab nu se administrează concomitent cu antraciclinele.

Terapia sistemică adjuvantă la femeile peste 70 de ani se individualizează în funcție de comorbidități și statusul de performanță.

5.4. CHIMIOTERAPIA ADJUVANTĂ

Chimioterapia adjuvantă se asociază cu scăderea riscului anual de recădere și a riscului anual de deces la pacientele în pre și post menopauză.

Chimioterapia adjuvantă se utilizează mai ales la pacientele cu risc intermediar și risc crescut.

Administrarea taxanilor săptămânal pentru paclitaxel și la 3 săptămâni pentru docetaxel este susținută de studiile clinice.

[I] Regimul AC urmat de T a fost testat și ca regim cu densificare de doză (seriile administrate la interval de 14 zile, în asociere cu G-CSF ca tratament de susținere), ceea ce a dus la o creștere a DFS și OS față de regimul standard la 21 de zile.

(DFS = disease free survival = supraviețuire fără semne de boală; OS = overall survival = supraviețuire globală)

5.4.1. Regimuri de chimioterapie fără Trastuzumab:

Tabelul 4. Chimioterapia adjuvantă

Regim	Număr de cicluri	Durata unui ciclu (săptămâni)
A -> CMF	4 -> 4 (-8)	3 -> 4
CEF	6	4
AC -> T	4 -> 4	3 -> 3
AC -> T (G-CSF)	4 -> 4	2 -> 2
DAC	6	3
FEC -> D	3 -> 3	3 -> 3
FEC100	6	3
A -> D -> CMF	3 -> 3 -> 3	3 -> 3 -> 4

A, doxorubicina; C, ciclofosfamida; D, docetaxel; E, epirubicina; F, fluorouracil; G-CSF, filgrastim; M, metotrexat; T, paclitaxel; CMF, combinația: ciclofosfamida, metotrexat și fluorouracil.

5.4.2. Regimuri de chimioterapie adjuvantă

- FAC/CAF (Fluorouracil/Doxorubicin/Ciclofosfamida)
- FEC/CEF (Fluorouracil/Epirubicin/Ciclofosfamida)
- CMF (Ciclofosfamida/Methotrexat/Fluorouracil)
- AC urmat de Docetaxel la 3 săptămâni
- AC urmat de Paclitaxel la 3 săptămâni
- EC (Epirubicin/Ciclofosfamida)
- A urmat de T urmat de C (Doxorubicin urmat de Paclitaxel urmat de Ciclofosfamida) la 2 săptămâni cu suport G-CSF
- FEC urmat de T (Fluorouracil/Epirubicin/Ciclofosfamida urmat de Docetaxel)
- Dose-dense AC (Doxorubicin/Ciclofosfamida) urmat de Paclitaxel la 2 săptămâni
- AC (Doxorubicin/Ciclofosfamida) urmat de Paclitaxel săptămânal
- TC (Docetaxel/Ciclofosfamida)
- AC (Doxorubicin/Ciclofosfamida)

5.4.3. Regimuri de chimioterapie cu Trastuzumab: Regimuri preferate:

- AC urmat de T + Trastuzumab (Doxorubicin/Ciclofosfamida urmat de Paclitaxel concomitent cu Trastuzumab)
- TCH (Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab)

Alte regimuri adjuvante:

- Docetaxel + Trastuzumab urmat de FEC (Fluorouracil/Epirubicin/Ciclofosfamida)
- Chimioterapie urmată de Trastuzumab secvențial
- AC urmat de Docetaxel + Trastuzumab

5.5. HORMONOTERAPIA ADJUVANTĂ

Pacientele cu tumori ER și/sau PR pozitive indiferent de vârstă, statusul limfoganglionilor axilari, sau efectuarea chimioterapiei adjuvante au indicație de hormonoterapie adjuvantă. De asemenea au indicație de hormonoterapie pacientele cu status endocrin incert.

Menopauza presupune una dintre următoarele situații:

- ooforectomie bilaterală în antecedente
- vârsta peste 60 ani
- vârsta sub 60 ani și perioada amenoreică de peste 12 luni în absența chimioterapiei, administrării de tamoxifen, toremifen sau a supresiei ovariene și nivele FSH și estradiol în limite de menopauză
- la paciente sub 60 de ani cu tratament cu tamoxifen sau toremifen valorile FSH și Estradiol în limitele menopauzei.

Statusul menopauzal nu se poate determina la pacientele aflate în tratament cu agoniști sau antagoniști LH-RH. În cazul amenoreei instalate după chimioterapie, funcția ovariană poate fi încă prezentă. În aceste cazuri este necesară determinarea repetată a valorilor FSH și Estradiolului pentru stabilirea statusului menopauzal dacă se dorește administrarea de inhibitori de aromatază.

Efectele secundare ale Tamoxifenului și Inhibitorilor de aromatază sunt: bufeurile, transpirațiile nocturne și uscăciunea

mucoasei vaginale. În plus inhibitorii de aromatază au efecte secundare musculo-scheletale iar tamoxifenul se asociază cu evenimente tromboembolice și inducerea unui cancer endometrial. Femeilor ce primesc inhibitorii de aromatază li se indică suplimente de calciu și vitamina D. Rolul administrării adjuvante a bisfosfonaților este încă incert. [II, B]

5.5.1. Hormonoterapia la pacientele în postmenopauză

În postmenopauză sunt indicați tamoxifenul (TAM) și inhibitorii de aromatază (IA). Dozele recomandate sunt: TAM 20 mg/zi, anastrozol 1 mg/zi, exemestan 25 mg/zi, letrozol 2,5 mg/zi. Tratamentul cu IA poate fi inițiat de la început pe o durată de 5 ani; pe o durată de 2-3 ani urmat apoi de TAM până la 5 ani, sau după 2-3 ani de TAM. Utilizarea IA fie de la început fie după 2-3 ani de TAM crește DFS [I, A]. Supraviețuirea globală nu este semnificativ influențată de nici una dintre strategii. Durata tratamentului hormonal general acceptată este de 5 ani. Recent s-a demonstrat ca prelungirea tratamentului peste 5 ani pentru tamoxifen sau continuarea tratamentului cu IA după 5 ani de tamoxifen aduce beneficii suplimentare.

5.5.2. Hormonoterapia la pacientele aflate în premenopauză

Standardul terapeutic la acest grup de paciente este reprezentat de combinația tamoxifen ± inhibiție ovariană. Folosirea supresiei ovariene ca unică metodă de tratament poate fi luată în considerare dacă pacienta dorește prezervarea fertilității. Supresia funcției ovariene se poate realiza cu analogi de GnRH sau prin ooforectomie. Nu există consens în ceea ce privește durata tratamentului cu analogi GnRH. [III, D] Studiile clinice au evaluat LH-RH agoniști timp de 3-5 ani. Folosirea în adjuvantă a combinației GnRHA cu inhibitorii de aromatază (IA) la pacientele în premenopauză nu este indicată în afara trialurilor clinice. LH-RH agoniști - doza recomandată este de:

Goserelin 3,6 mg sc 1 dată la 28 de zile

SCHEME DE CHIMIOTERAPIE CARE NU INCLUD TRASTUZUMAB*

Denumirea schemei	Medicamentul, doza, calea de administrare, ziua de administrare			Intervalul de administrare
CMF clasic	Ciclofosamidă Metotrexat 5-Fluorouracil	100 mg/m ² po 30- 40 mg/m ² iv/im 500-600 mg/m ² iv	ziua 1-14 ziua 1, 8 ziua 1, 8	28 (6 cicluri)
CMF modificat	Ciclofosamidă Metotrexat 5-Fluorouracil	500- 600 mg/m ² iv 30-40 mg/m ² iv/im 500-600 mg/m ² iv	ziua 1, 8 ziua 1, 8 ziua 1, 8	28 (6 cicluri)
AC	Adriamicină Ciclofosamidă	60 mg/m ² iv 600 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1	21 (4-6 cicluri)
FAC	5-Fluorouracil Adriamicină Ciclofosamidă	500 mg/m ² iv 50 mg/m ² iv 500 mg/m ² iv	ziua 1 (+ zi 8 sau zi 1-4) ziua 1 (sau 72 ore) ziua 1	21 (6 cicluri)
FEC	5-Fluorouracil Epirubicină Ciclofosamidă	500 mg/m ² iv 75-100 mg/m ² iv 500 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (6 cicluri)
FEC canadian	5-Fluorouracil Epirubicină Ciclofosamidă	500 mg/m ² iv 60 mg/m ² iv 75 mg/m ² po	ziua 1, 8 ziua 1, 8 ziua 1-14	28 (6 cicluri)
CAF	Ciclofosamidă Adriamicină 5-Fluorouracil	100 mg/m ² po 30 mg/m ² iv/im 400-600 mg/m ² iv	ziua 1-14 ziua 1, 8 ziua 1, 8	28 (6 cicluri)
TA(E)C	Docetaxel Adriamicină (Epirubicina) Ciclofosamidă Se recomandă administrare de G-CSF profilactic	75 mg/m ² iv 40 - 50 mg/m ² iv/im (50 - 75 mg/m ²) 500 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (6 cicluri)
(E)AC -> T	Adriamicină (Epirubicina) Ciclofosamidă urmat de	60 mg/m ² iv (75-100 mg/m ²) 600 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1	21 (4 cicluri)
	Paclitaxel sau	80 mg/m ² iv/săpt		7 (12 cicluri)
	Paclitaxel sau	175-200 mg/m ² iv q 21 zile	ziua 1	21 (4 cicluri)
	Docetaxel	80- 100 mg/m ² iv	ziua 1	21 (4 cicluri)
Dose dense (E)AC -> T	Adriamicină (Epirubicina) Ciclofosamidă + G-CSF urmat de Paclitaxel	60 mg/m ² iv (75-100 mg/m ²) 600 mg/m ² iv 175 - 200 mg/m ² iv q 14 zile + G-CSF	ziua 1 ziua 1 ziua 1	14 (4 cicluri) 14 (4 cicluri)
TC	Docetaxel Ciclofosamidă	75 mg/m ² iv 600 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1	21 (4-6 cicluri)
EC	Farmorubicină Ciclofosamidă	75-100 mg/m ² iv 600 - 830 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1	21 (4-6 - 8 cicluri)

E (A) -> CMF	Adriamicină (Epirubicina) (FEC) urmat de	70 mg/m ² iv (75-100 mg/m ²)	ziua 1	21 (4 cicluri)
	Ciclofosamidă Metotrexat 5-Fluorouracil	500- 600 mg/m ² iv 30-40 mg/m ² iv/im 500-600 mg/m ² iv	ziua 1, 8 ziua 1, 8 ziua 1, 8	28 (4 cicluri)
Dose dense A - T - C	Doxorubicina + urmat de	60 mg/m ² iv	ziua 1 G-CSF	14 (4 cicluri)
	Paclitaxel + G-CSF urmat de	175 mg/m ² iv 3 h	ziua 1	14 (4 cicluri)
	Ciclofosfamida + G-CSF	600 mg/m ² iv	ziua 1	14 (4 cicluri)
FEC -> T	5-Fluorouracil Epirubicină Ciclofosamidă urmat de	500 mg/m ² iv 100 mg/m ² iv 500 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (3 cicluri)
	Docetaxel	100 mg/m ² iv	ziua 1	21 (3 cicluri)

* Schemele de tratament, dozele și intervalele recomandate se vor particulariza funcție de statusul clinico-biologic specific fiecărui pacient.

5.6. TRATAMENTUL ANTI-HER2

Pacientele cu HER2 pozitiv au un risc crescut de recurență și rezistență relativă la regimuri tip CMF. La aceste paciente este indicat Trastuzumabul. Acesta este considerat standard pentru pacientele cu tumori care supraexprimă HER2 și au diametru > 1 cm. Nu există un beneficiu clar pentru pacientele fără invazie ganglionară și cu tumori < 1 cm HER2 pozitive. Pacientele fără receptori hormonali ar putea totuși beneficia de trastuzumab.

Se administrează 6 mg/kgc la 3 săptămâni, după o doză inițială de încărcare de 8 mg/kgc sau 2 mg/kgc săptămânal după o doză inițială de încărcare de 4 mg/kgc. În prezent se administrează timp de 1 an.

Evaluarea funcției cardiace este obligatorie (fracția de ejeție > 50%) din cauza toxicității cardiace. Trastuzumabul nu se administrează concomitent cu antraciclinele, se poate însă asocia cu taxanii. Regimul preferat este AC/EC urmat de trastuzumab în asociere cu paclitaxel. La pacientele care nu pot primi tratament cu antracicline se poate administra docetaxel cu carboplatin, concomitent cu trastuzumab. Durata tratamentului este de un an. Criteriile de excludere: fracție de ejeție < 50%, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii necontrolate cu risc crescut, angină pectorală care necesită tratament, boli valvulare semnificative clinic, infarct miocardic, sau hipertensiune arterială necontrolată.

Cardiotoxicitatea trastuzumabului se monitorizează prin evaluarea fracției de ejeție a ventricolului stâng la fiecare 3 luni. O scădere cu peste 20% din valoarea inițială, sau cu 10-15% sub limita normală impune întreruperea trastuzumabului; FEVS este reevaluată după 4 săptămâni, iar dacă valoarea nu se normalizează tratamentul este întrerupt definitiv.

REGIMURI TERAPEUTICE CARE INCLUD TRASTUZUMAB

Denumirea schemei	Medicamentul, doza, calea de administrare, ziua de administrare			Intervalul de administrare	
AC -> T + Trastuzumab	Adriamicină	60 mg/m ² iv	ziua 1	21 (4 cicluri)	
	Ciclofosamidă urmat de	600 mg/m ² iv	ziua 1		
	Paclitaxel asociat cu Trastuzumab	80 mg/m ² iv/săpt încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv/săpt	ziua 1 ziua 1	7 (12 cicluri) 1 an Concomitent cu T Singur până la o durată de 12 luni	
	ori Trastuzumab	încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv/săpt apoi 6 mg/kg iv/la 21 zile	ziua 1 ziua 1 ziua 1		
sau					
	Paclitaxel asociat cu Trastuzumab	175-200 mg/m ² iv încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv/săpt	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (4 cicluri) 1 an	
	ori Trastuzumab	încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv apoi 6 mg/kg iv/q 21 zile	ziua 1 ziua 1 ziua 1		
	TCH	Docetaxel	75 mg/m ² iv	ziua 1	21 (6 cicluri)
		Carboplatin asociat cu Trastuzumab	AUC = 6 încărcare 4 mg/kg iv	ziua 1 ziua 1	
				Concomitent cu TC	

		apoi 2 mg/kg iv/săpt apoi 6 mg/kg iv/q 21 zile	ziua 1 ziua 1	Singur până la 1 an
CHT -> T	Orice regim de chimioterapie, după care se administrează Trastuzumab	încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv/săpt	ziua 1 ziua 1	6 cicluri 1 an
	sau Trastuzumab	încărcare 8 mg/kg iv apoi 6 mg/kg iv/q 21 zile	ziua 1 ziua 1	1 an
Dose dense AC -> T + Trastuzumab	Doxorubicina Ciclofosfamida + urmat de Paclitaxel + asociat cu Trastuzumab	60 mg/m ² iv 600 mg/m ² iv 175 mg/m ² iv 3 ore încărcare 4 mg/kg iv odată cu prima doză de Paclitaxel	ziua 1 ziua 1 G-CSF ziua 1 G-CSF ziua 1	14 (4 cicluri) 14 (4 cicluri) 1 an
	sau Paclitaxel	apoi 2 mg/kg iv/săpt 6 mg/kg iv/21 zile după terminarea	ziua 1	
Docetaxel + Trastuzumab -> FEC	Docetaxel asociat cu Trastuzumab	100 mg/m ² iv încărcare 4 mg/kg iv odată cu prima doză de Docetaxel apoi 2 mg/kg iv/săpt pentru completarea a 9 săptămâni de trastuzumab	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (3 cicluri) 21 (3 cicluri)
	urmat de Fluorouracil Epirubicina Ciclofosfamida	600 mg/m ² iv 60 mg/m ² iv 600 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1 ziua 1	
AC -> Docetaxel + Trastuzumab	Doxorubicina Ciclofosfamida urmat de Docetaxel	60 mg/m ² iv 600 mg/m ² iv 100 mg/m ² iv	ziua 1 ziua 1 ziua 1	21 (4 cicluri) 21 (4 cicluri)
	asociat cu Trastuzumab	încărcare 4 mg/kg iv apoi 2 mg/kg iv/săpt apoi 6 mg/kg iv/q 21 zile	ziua 1 ziua 1 ziua 1	1 săptămână 11 săptămâni până la 1 an

* Schemele de tratament, dozele și intervalele recomandate se vor particulariza funcție de statusul clinico-biologic specific fiecărui pacient.

5.7. CHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ LA PACIENTE CU TUMORI MAMARE OPERABILE

Pentru diagnostic este obligatorie biopsia cu ac gros și localizarea patului tumoral înaintea terapiei neoadjuvante. În cazurile fără adenopatii axilare decelabile clinic se indică biopsia ganglionului sentinelă. Pentru cazurile cu adenopatii clinic suspecte se indică puncția aspirativă cu ac fin sau puncția cu ac gros; în caz că aceasta este negativă se indică biopsia ganglionului sentinelă.

Chimioterapia neoadjuvantă este indicată pacienților cu tumori mari, care în afara dimensiunilor tumorale întrunesc criteriile pentru excizie limitată și doresc acest tip de intervenție.

Regimurile utilizate sunt aceleași ca pentru tratamentul adjuvant. Se recomandă 4-6-8 cicluri de chimioterapie.

Pacientele aflate la menopauză, cu tumori cu receptori estrogenici intens pozitivi pot fi tratate neoadjuvant cu inhibitori de aromatază timp de 3-6 luni.

Radioterapia post-operatorie se face în funcție de caracteristicile tumorii înainte de administrarea tratamentului neoadjuvant.

5.8. CHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ LA PACIENTE CU TUMORI MAMARE INOPERABILE

În această categorie se includ tumorile în stadiul IIIA (excepție T3N1M0), stadiul IIIB și IIIC.

Strategia terapeutică se stabilește de către o echipă multidisciplinară care hotărăște modalitățile terapeutice (chimioterapie neoadjuvantă, intervenție chirurgicală, radioterapie) și secvențialitatea acestora. Regimurile terapeutice includ antracicline și taxani, utilizându-se schemele standard acceptate ca tratament adjuvant. Trastuzumabul se recomandă în administrare neoadjuvantă la pacientele cu boală locală avansată, la care tumora supraexprimă HER2.

Pentru pacientele cu răspuns la tratamentul neoadjuvant se poate practica mastectomie radicală sau excizie limitată cu limfadenectomie axilară, urmată de radioterapie. Pacientele care nu răspund la tratament vor fi supuse tratamentului radioterapic radical cu doze de iradiere mai mari, cu suplimentarea dozei pe eventualele relicvate, pentru îmbunătățirea controlului local. Doza totală este DT=60-70 Gy. Post-operator este indicată chimioterapia (până la numărul total dorit de cicluri, în funcție de factorii de prognostic) și hormonoterapia pentru pacientele cu tumori hormono-responsive. La pacientele cu tumori HER2 pozitive trebuie administrat trastuzumab timp de 1 an. Hormonoterapia și trastuzumabul pot fi

administrare concomitent cu radioterapia.

SCHEME DE CHIMIOTERAPIE NEOADJUVANTĂ CARE INCLUD TRASTUZUMAB*

Denumirea schemei	Medicamentul, doza, calea de administrare, ziua de administrare	Intervalul de administrare	
T -> FEC + Trastuzumab	Trastuzumab	încărcare 4 mg/kg iv ziua 1 Înainte de prima doză de Paclitaxel apoi 2 mg/kg iv/săpt ziua 1 pentru completarea a 23 săptămâni de trastuzumab	21 (4 cicluri) 12 săptămâni 21 (4 cicluri)
	Paclitaxel sau	225 mg/m ² iv 24 ore ziua 1 80 mg/m ² /săpt iv 1 ora ziua 1	
	urmat de		
	Fluorouracil	500 mg/m ² iv ziua 1-4	
	Epirubicina	75 mg/m ² iv ziua 1	
Ciclofosfamida	500 mg/m ² iv ziua 1		

* Schemele de tratament, dozele și intervalele recomandate se vor particulariza funcție de statusul clinico-biologic specific fiecărui pacient.

6. MONITORIZAREA PACIENTELOR CU CANCER MAMAR

În primii 3 ani evaluarea pacientelor se face la fiecare 3-6 luni, iar după 3 ani la 6 - 12 luni. Monitorizarea constă în anamneză, examen clinic și probe biologice uzuale. Evaluarea mamografică se face la 1-2 ani, prima mamografie fiind indicată la 6-12 luni de la încheierea radioterapiei sau chimioterapiei. Nu se recomandă utilizarea de rutină a markerilor tumorali, evaluări imagistice (Rx, CT, RMN, scintigramă osoasă) la pacientele fără suspiciune de recădere a bolii. [I, A] Pentru pacientele în curs de tratament cu TAM se recomandă examen ginecologic anual.

7. TRATAMENTUL RECIDIVELOR ȘI BOLII METASTATICE

Scopurile tratamentului sistemic al neoplasmului mamar metastatic sunt prelungirea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții. Aceasta face ca tratamentul optim al acestor paciente să fie acela care aduce toxicitățile cele mai mici. În vederea stabilirii conduitei terapeutice la pacientele cu boală recurentă sau metastatică se evaluează factorii de risc. Se consideră cu prognostic favorabil pacientele cu intervalul liber de boală > 1-2 ani, boala metastatică cu o singură localizare, absența metastazelor viscerale și statusul de performanță bun.

7.1. INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ

La pacientele cu prezența metastazelor de la debut nu se recomandă intervenția chirurgicală pentru tumora primară decât în cazuri atent selecționate, cu scop paliativ sau pentru tratamentul complicațiilor (durerea, sângerarea sau suprainfecția). În general, excizia tumorii primare este recomandată numai dacă se poate realiza în țesut sănătos și dacă nu există alte metastaze amenințătoare de viață.

Intervenția chirurgicală se recomandă în recidivele loco-regionale izolate cu intenție curativă asociată sau nu cu chimioterapie adjuvantă. [II, B]

Mastectomia simplă este tratamentul standard al recidivelor locale după tratament conservator. Opțional se poate face din nou o sectorectomie cu excizie locală largă cu verificarea marginilor plăgii. Rata de noi recidive locale este mare și pacienta trebuie să-și asume acest risc.

Recidivele locale după MRM se excizează în țesut sănătos, atunci când acest lucru este posibil. Operația va fi urmată de iradierea peretelui toracic în cazul în care aceasta nu s-a făcut la tratamentul inițial.

Recidivele ganglionare regionale operabile se extirpă și apoi se iradiază ariile regionale interesate, dacă acest tratament nu a fost efectuat inițial.

7.2. RADIOTERAPIA

Radioterapia este indicată ca tratament paliativ singură sau în asociere cu hipertermia pentru boala recurentă/metastatică, recurențele la nivelul peretelui toracic, în centrele cu expertiză. [III]

7.3. TRATAMENTUL SISTEMIC

Chimiohormonoterapia, asociată sau nu cu trastuzumab este indicată în tratamentul bolii metastatice.

Bifosfonații se recomandă pentru pacientele care prezintă numai metastaze osoase, mai ales dacă acestea sunt predominant litice sau dacă prezintă hipercalcemie (acid zoledronic 4 mg iv 15 minute, pamidronat 90 mg iv 2 ore, clodronat 1500 mg iv sau 1600 mg po/zi, sau ibandronat, administrați la 3-5 săptămâni). Bifosfonații reduc hipercalcemia, ameliorează simptomele și scad riscul de producere a fracturilor în os patologic. [I, A] Durata tratamentului este de 24 de luni. Pe perioada tratamentului cu bisfosfonați trebuie monitorizate funcția renală și nivelul calcemiei. Bisfosfonații se pot administra concomitent cu hormonoterapia și/sau chimioterapia. Bisfosfonații se pot asocia cu Calciu 1200 - 1500 mg/zi și vitamina D3 400 - 800 UI/zi.

7.4. HORMONOTERAPIA

HT joacă un rol cheie în managementul bolii metastatice datorită ratelor bune de răspuns și toxicității reduse. Tipul terapiei se stabilește în funcție de statusul menopauzal al pacientei și de agresivitatea bolii; pacientele cu tumori cu receptori

pozitivi trebuie să primească hormonoterapie, cu excepția situațiilor în care agresivitatea clinică a metastazelor viscerale impune obținerea rapidă a unui răspuns, când este indicată chimioterapia.

În premenopauză, se recomandă supresia ovariană (analogi de LHRH, intervenție chirurgicală, sau RT), + Tamoxifen dacă nu s-a administrat anterior sau dacă terapia a fost oprită în urmă cu peste 12 luni. [I, B] În celelalte situații se administrează un inhibitor de aromatază de generația a treia după sau concomitent cu supresia ovariană definitivă.

Pentru pacientele în postmenopauză se recomandă:

Tratament de linia întâi tamoxifen sau inhibitori de aromatază de generația a treia (letrozol, anastrozol, exemestan). Inhibitorii de aromatază sunt superiori în linia întâi. În ceea ce privește intervalul liber de boala [II, A], în cazuri selecționate, Tamoxifenul este o alternativă acceptabilă.

Tratament de linia II-a, în funcție de linia întâi: modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (tamoxifen, toremifen), AI, fulvestrant, progestative (megestrol acetat) sau androgeni. După prima linie cu tamoxifen în linia a doua se administrează AI, fulvestrant sau progestative. În cazul în care prima linie a inclus un AI nesteroidian (letrozol, anastrozol) linia II-a poate include exemestan sau fulvestrant (down-regulator de receptori estrogenici).

Se pot utiliza și linii terapeutice ulterioare: progestative (medroxiprogesteron, megestrol acetat), androgeni (Fluoximesterone) sau estrogeni în doze mari (Ethinyl estradiol).

În cazul în care tumora se dovedește rezistentă la hormonoterapie se recomandă efectuarea chimioterapiei. Nu se recomandă administrare concomitentă chimio-hormono-terapie.

7.5. CHIMIOTERAPIA

Pacientele cu tumori ce au receptori estrogenici negativi și cele cu receptori pozitivi dar care au progresat în timpul hormonoterapiei au indicație de chimioterapie.

Funcție de situația clinică (simptomatologie și status de performanță), extensia bolii metastatice, terapia anterioară, diversele comorbidități și toxicități cumulative, preferințele pacientelor și medicului curant, schemele terapeutice în boala metastatică cuprind în monoterapie sau combinații: taxanii (docetaxel, paclitaxel), antracilinele (epirubicina, doxorubicina, doxorubicina liposomală), capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, sărurile de platină, ciclofosfamida, etoposid. În general agenții chimioterapici și schemele utilizate sunt similare cu cele prezentate în tratamentul adjuvant.

Singurul standard în prima linie este administrarea taxanilor la pacientele care au primit tratament adjuvant cu antraciline [I, A] Nu există un punct de vedere unitar privind tratamentul de prima linie dacă antracilinele și/sau taxanii au fost utilizați în tratamentul adjuvant. În general se consideră că în cazul în care intervalul dintre sfârșitul CHT adjuvante și recădere este mai mare (> 18-24 luni) pacientele pot fi re-tratate cu combinații incluzând antraciline/taxani. În cazul în care intervalul liber este < 1 an se preferă utilizarea altor scheme terapeutice.

Chimioterapia combinată crește rata de răspuns și intervalul liber, fără să modifice supraviețuirea globală. Combinațiile chimioterapice au o toxicitate sporită comparativ cu monoterapia. Chimioterapia prelungită poate îmbunătăți calitatea vieții și timpul până la progresia bolii dar nu influențează supraviețuirea globală.

Nu există o abordare standard pentru linia a doua sau a treia de terapie. Se pot administra și linii de terapie dincolo de linia a treia la pacientele cu status de performanță bun și răspuns la terapiile anterioare. Nu există dovezi în favoarea chimioterapiei cu doze mari în ceea ce privește supraviețuirea globală sau supraviețuirea până la recădere.

Regimuri preferate de monoterapie:	• Vinblastina	cil)
• Antraciline (Doxorubicina, Epirubicina, Doxorubicina liposomală)	• Fluorouracil ci	• AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida)
• Taxani (Paclitaxel, Docetaxel)	• Ixabepilone	• EC (Epirubicina/Ciclofosfamida)
• Antimetaboliți (Capecitabina, Gemcitabina)	Agenți preferați în asociere cu Bevacizumab:	• AT (Doxorubicina/Docetaxel sau Paclitaxel)
• Alți inhibitori de microtubuli (Vinorelbina)	• Paclitaxel	• CMF
Alte regimuri de monoterapie:	Regimuri preferate de polichimioterapie:	(Ciclofosfamida/Methotrexat/Fluorouracil)
• Ciclofosfamida	• CAF/FAC	• Docetaxel/Capecitabina
• Mitoxantron	(Ciclofosfamida/Doxorubicina/Fluorouracil)	• GT (Gemcitabina/Paclitaxel)
• Cisplatin	• FEC	• Etoposid+Cisplatin
• Etoposid po	(Ciclofosfamida/Epirubicina/Fluorouracil)	Alte combinații:
		• Ixabepilone + Capecitabine

7.6. TERAPIA ANTI-HER2

Trastuzumabul se recomandă pentru tumori stadiul IV HER 2 pozitive ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapie fără antraciline (paclitaxel ± carboplatin; docetaxel; sau vinorelbine), sau tratament hormonal. [II, B] Se impune monitorizarea funcției cardiace ca și la tratamentul adjuvant. Înainte de începerea tratamentului și la intervale de 3 luni pe toată durata acestuia ar trebui evaluată funcția ventriculară. După progresia bolii se recomandă fie oprirea tratamentului, situație în care se ia în considerare tratamentul cu lapatinib în asociere cu capecitabina, fie se continuă trastuzumabul cu schimbarea chimioterapiei.

Regimuri preferate în prima linie pentru HER2 pozitive: Trastuzumab +

- Paclitaxel ± Carboplatin

- Docetaxel
- Vinorelbina
- Capecitabina

Regimuri preferate pentru pacientele HER2 pozitive pretratate cu Trastuzumab:

- Lapatinib + Capecitabina
- Trastuzumab + alți agenți de primă linie
- Trastuzumab + Capecitabină
- Trastuzumab + Lapatinib

7.7. TRATAMENTUL ANTIANGIOGENIC

Bevacizumabul se poate administra în prima linie de tratament, în asociere cu paclitaxelul sau docetaxelul. Doza de bevacizumab este 10 mg/kg la 2 săptămâni sau 15 mg/kg la 3 săptămâni, în asociere cu docetaxel 80-100 mg/m² sau paclitaxel 175 mg/m² la 3 săptămâni sau 80 mg/m² săptămânal. Asocierea bevacizumabului la CHT crește rata de răspuns și intervalul liber dar nu influențează supraviețuirea. Criteriile de excludere pentru tratamentul cu bevacizumab sunt intervenția chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile, sau prezența metastazelor cerebrale. Efectele secundare de grad 3/4 induse de bevacizumab sunt: hipertensiunea arterială, ischemia cerebrală, proteinuria, infecțiile. Monitorizarea tratamentului presupune reevaluare imagistică după 3 luni, precum și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (măsurarea periodică a tensiunii arteriale, evaluarea proteinuriei). Tratamentul se oprește după progresia bolii sau dacă apar complicații severe (perforație gastrointestinală, fistulă traheobronșică, evenimente tromboembolice arteriale, sau embolism pulmonar).

REGIMURILE DE CHIMIOTERAPIE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR METASTATIC

Mono-CHT	Poli-CHT	În asociere cu BEV	În asociere cu T	Recădere după T
Paclitaxel Docetaxel	CAF/FAC FEC AC/EC	Paclitaxel Docetaxel	Paclitaxel ± Carboplatin	Lapatinib + Capecitabină
Doxorubicină Epirubicină	AT/ET (T=taxan) CMF		Docetaxel Vinorelbine Capecitabină	T + Capecitabină
Doxorubicină lipozomală	Docetaxel + Capecitabină			T + Lapatinib T + CHT (alt agent)
Capecitabină Gemcitabină	Gemcitabină + Paclitaxel Etoposid + Cisplatin Paclitaxel/Docetaxel+			
Vinorelbine	Carboplatin Combi-nații cu săruri de			
Ciclofosfamidă	platină			
Cisplatin	Capecitabină+			
Carboplatin	Vinorelbina			
Etoposid po	Ixabepilone+			
Mitoxantrona	Capecitabina			
Vinblastina				
Fluorouracil				
Ixabepilone				

* Schemele de tratament, dozele și intervalele recomandate se vor particulariza funcție de statusul clinico-biologic specific fiecărui pacient.

Unele dintre acestea au fost descrise la terapia adjuvantă.

DESCRIERE SELECTIVĂ A REGIMURILOR TERAPEUTICE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR METASTATIC

Denumirea schemei	Medicamentul, doza, calea de administrare, ziua de administrare	Intervalul de administrare
FEC	5Fluorouracil 500-600 mg/m ² iv Epirubicina 75 mg/m ² iv Ciclofosfamida 500-600 mg/m ² iv	21
Doxorubicină	Doxorubicină 60-75 mg/m ² iv Doxorubicină 20 mg/m ² iv	21 7
Epirubicină	Farmorubicină 60-90 mg/m ² iv	21
Doxorubicină lipozomală	Doxorubicină lipozomală 50 mg/m ² iv	28
Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ² iv/săpt	21

			7
Docetaxel	Docetaxel sau Docetaxel	60-100 mg/m ² iv 30-40 mg/m ² iv/săpt 6 săptămâni cu 2 săptămâni pauză	21 7
Capecitabină	Capecitabină	1000-1250 mg/m ² po x 2/zi ziua 1-14	21
Gemcitabină	Gemcitabină	800-1200 mg/m ² iv ziua 1, 8, (15)	28
Vinorelbine	Vinorelbine	25 mg/m ² iv/săpt sau ziua 1+8	7 (21)
Albumin-bound paclitaxel	Albumin-bound paclitaxel sau Albumin-bound paclitaxel	100 mg/m ² iv sau 150 mg/m ² iv ziua 1, 8 și 15 260 mg/m ² iv ziua 1	28 21
FEC	5-Fluorouracil Epirubicină Ciclofosamidă	500 mg/m ² iv ziua 1, 8 50 mg/m ² iv ziua 1, 8 400 mg/m ² iv ziua 1, 8	28
AT	Doxorubicin Paclitaxel	60 mg/m ² iv ziua 1 125-200 mg/m ² iv ziua 1	21
AT	Doxorubicin Docetaxel	50 mg/m ² iv ziua 1 75 mg/m ² iv ziua 1	21
Docetaxel + Capecitabina	Capecitabina Docetaxel	950 mg/m ² po x 2/zi ziua 1-14 75 mg/m ² iv ziua 1	21
GT	Gemcitabina Paclitaxel	1250 mg/m ² iv ziua 1, 8 175 mg/m ² iv ziua 1	21
Ixabepilone + Capecitabina	Capecitabina Ixabepilone	2000 mg/m ² po ziua 1-14 40 mg/m ² iv ziua 1	21
Paclitaxel + BEV	Paclitaxel Bevacizumab	90 mg/m ² iv ziua 1, 8, 15 10 mg/kg iv ziua 1, 15 sau 15 mg/kg iv ziua 1, 21	28
Paclitaxel + Carboplatin + T	Paclitaxel Carboplatin Trastuzumabul se administrează la fel ca în tratamentul adjuvant	175 mg/m ² iv ziua 1 AUC = 6 ziua 1	21
Paclitaxel + Carboplatin + T (săptămânal)	Paclitaxel Carboplatin Trastuzumabul se administrează la fel ca în tratamentul adjuvant	80 mg/m ² iv ziua 1, 8, 15 AUC = 2 ziua 1, 8, 15	28
Capecitabina + Lapatinib	Capecitabina Lapatinib	1000 mg/m ² po x 2/zi ziua 1-14 1250 mg/m ² p ziua 1-21	21
Trastuzumab + Lapatinib	Lapatinib Trastuzumabul se administrează la fel ca în tratamentul adjuvant	1000 mg/m ² p ziua 1-21	

* Schemele de tratament, dozele și intervalele recomandate se vor particulariza funcție de statusul clinico-biologic specific fiecărui pacient.

7.8. EVALUAREA RĂSPUNSULUI ÎN CURSUL TRATAMENTULUI PENTRU BOALA METASTATICĂ

Evaluarea răspunsului este recomandată după 3 luni de terapie endocrină și respectiv după 2-3 cicluri de chimioterapie. Se face evaluare clinică, simptomatică, hematologică și biochimică, imagistică (prin repetarea testelor radiologice modificate la evaluarea inițială preterapeutică) și a calității vieții. Markerii tumorali (CA15-3) se pot utiliza pentru monitorizarea răspunsului la tratament în cazurile în care răspunsul nu se poate monitoriza prin alte determinări dar nu se folosesc ca unică metodă pentru decizia terapeutică.

8. TRATAMENTUL ALTOR TIPURI DE CANCER MAMAR

8.1. TUMORA PHYLLODES

Tratamentul local constă în excizie cu margini largi (> 1 cm), fără limfadenectomie axilară. Mastectomia totală este indicată în cazurile în care nu se pot obține margini libere corespunzătoare. Radioterapia post-operatorie pe sân sau peretele toracic este controversată.

Chimioterapia și hormonoterapia nu aduc beneficiu. În cazul apariției metastazelor (de obicei pulmonare) se recomandă tratament similar celui din sarcoamele de părți moi.

8.2. BOALA PAGET

Boală Paget ± DCIS are indicație de mastectomie ± limfadenectomie axilară sau excizia formațiunii tumorale mamare și a

complexului mamelono-areolar (CMA), urmată de RT la nivelul întregului sân și opțional doză suplimentară pe patul tumoral. Carcinomul mamar invaziv și boala Paget au indicație de mastectomie + limfadenectomie axilară sau excizia formațiunii tumorale mamare și a CMA + limfadenectomie axilară + RT mamară ± doză suplimentară pe patul tumoral. Post-operator se face tratament adjuvant corespunzător stadializării tumorii. În cazurile fără carcinom invaziv sau DCIS asociat se recomandă Tamoxifen pentru reducerea riscului de apariție a unui cancer invaziv.

8.3. CANCERUL MAMAR INFLAMATOR (T_{4d}, N₀₋₃, M₀).

Preterapeutic sunt obligatorii anamneza și examenul fizic, hemoleucograma și analizele biochimice, reevaluarea examenului histopatologic, determinarea statusului ER, PR, HER2, mamografia bilaterală în scop diagnostic ± ecografie mamară, scintigrafie osoasă [II, B], TC toracică, abdominală, pelviană [II, B] sau imagistică toracică (când pacienta prezintă manifestări pulmonare) și opțional RMN mamar.

Tratamentul constă în CHT preoperatorie (antraciline ± taxani) 6-8 cicluri în total + trastuzumab pentru pacientele cu tumoră HER2+, dar nu concomitent cu antracilinele. În caz de răspuns la tratament se practică mastectomie totală + limfadenectomie axilară (stațiile I și II) + RT perete toracic, ganglioni supraclaviculari și ganglioni mamari interni ± reconstrucția sânelui (la distanță de momentul terapeutic). Nu este indicată intervenția conservatoare.

Post-operator se indică:

- finalizarea tratamentului citostatic (dacă nu a fost finalizat preoperatoriu),
- HT (pentru pacientele cu tumori ER+; tratamentul hormonal se începe după finalizarea tratamentului citostatic),
- trastuzumab (pentru pacientele cu tumori HER2+).

În cazurile fără răspuns la tratament, se poate schimba tipul chimioterapiei și/sau se poate face RT preoperatorie; dacă se obține răspuns, se procedează ca mai sus. Nu se practică mastectomie în cazurile neresponsive. Când aceste abordări nu dau rezultate, se recomandă tratament individualizat.

8.4. CANCERUL MAMAR AXILAR

Se manifestă ca metastaze axilare de carcinom mamar cu tumoră primară ocultă. RMN mamar este indicat pentru evidențierea tumorii primare. Se indică limfadenectomia axilară ± mastectomie + radioterapie. Pentru cazurile T₀ N₁ M₀ adjuvant se administrează chimioterapie, hormonoterapie și trastuzumab conform recomandărilor pentru cancerul mamar stadiul II sau III. Pentru cazurile T₀ N₂₋₃ M₀ se poate administra tratament neoadjuvant.

8.5. CANCERUL MAMAR ÎN TIMPUL SARCINII

Alegerea tratamentului local și a tipului de chimioterapie se face la fel ca pentru femeile care nu sunt însărcinate, dar trebuie ținut cont de următoarele aspecte: nu se face CHT în trimestrul I, nu se face RT în timpul sarcinii, iar în trimestrul I ar trebui discutat cu pacienta despre o eventuală întrerupere de sarcină.

Indicațiile terapeutice pentru cancerul mamar diagnosticat în timpul sarcinii sunt:

a. Trimestrul I: mastectomie + limfadenectomie axilară + CHT (din trimestrul II) ± RT (postpartum (pp)) ± HT (pp)

b. Trimestrul II și începutul trimestrului III

• mastectomie/excizie limitată + limfadenectomie axilară + CHT ± RT (pp) ± HT (pp)

sau

• CHT + mastectomie/excizie limitată + limfadenectomie axilară (pp) ± RT (pp) ± HT (pp)

c. Trimestrul III: mastectomie/excizie limitată + limfadenectomie axilară + CHT ± RT (pp) ± HT (pp). Chimioterapia nu se administrează după săptămâna 35 sau cu 3 săptămâni înainte de data planificată pentru naștere (pentru a evita posibilele complicații hematologice).

Schemele de chimioterapie utilizate au fost FEC/FAC, cu Ondansetron, Lorazepam, Dexametazonă. Nu sunt date despre administrarea taxanilor în sarcină. Taxanii și Trastuzumabul se administrează postpartum.

8.6. SARCINA DUPĂ CANCERUL MAMAR

După ce pacienta a fost informată, hotărârea de a avea o sarcină îi revine. În general se recomandă o perioadă de așteptare de 2,5-3 ani de la terminarea terapiei.

9. CONCLUZII

Cancerul mamar este cea mai frecventă localizare tumorală la femei în țara noastră, cu o frecvență în continuă creștere. Tratamentul corect este multidisciplinar, secvențialitatea metodelor terapeutice și agresivitatea lor fiind condiționate de tipul histopatologic, dimensiunile tumorii, prezența adenopatiilor, vârsta bolnavei, prezența receptorilor hormonal, HER2 și statusul menopauzal. Confirmarea histopatologică a malignității și un bilanț preterapeutic complet sunt prima etapă pentru stadializare și precizarea conduitei terapeutice inițiale, decisivă pentru prognosticul bolnavei. Diferitele alternative terapeutice trebuie explicate bolnavei. Ele urmăresc vindecarea, în stadiile incipiente și la o parte a stadiilor avansate loco-regional. La restul stadiilor avansate loco-regional și la cazurile cu metastaze sau recidive, obiectivul principal este prelungirea supraviețuirii și o bună calitate a vieții asigurată prin tratamente cât mai puțin toxice.