

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI**



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL CHIRURGIEI CONSERVATOARE ÎN TRATAMENTUL
COMPLEX AL CANCERULUI DE SÂN**

**Conducător Științific,
Prof. Univ. Dr. Traean Burcoș**

**Doctorand,
Dr.Tiberiu Trotea**

București

2017

CAPITOLUL I

NOȚIUNI DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE ALE GLANDEI MAMARE

Embriologie

Glanda mamară se dezvoltă din epidermă, fiind așezată într-o rețea de fascii ce derivă din derm și din fascia superficială a peretelui toracic anterior. Mamelonul reprezintă o proliferare a stratului spinos al epidermului.

În cea de-a doua lună de gestație începe dezvoltarea glandelor mamare. Evoluția și dezvoltarea glandei mamare se aseamănă cu cea a glandelor sudoripare, mulți considerând glanda mamară ca o glandă sudoripară modificată. Glandele areolare Montgomery par să fie o structură de tranziție între cele două, având rol în lubrifierea mamelonului în timpul lactației. Dezvoltarea totală însă, are loc în timpul sarcinii și în perioada de lactație, deși modificări minore apar la fiecare ciclu menstrual.

Progesteronul, prolactina și lactogenul placentar sunt principalii hormoni ce stimulează formarea alveolelor secretorii, sinteza și secreția de proteine de la acest nivel.

Anatomia regiunii pectorale anterioare

Sânul cuprinde glanda mamară, țesutul adipos care este dispus între lobi și lobuli, vase sanguine, limfatice și nervi. El se află dispus în fascia superficială a peretelui toracic anterior având o bază ce se întinde superior la nivelul coastei 2 până la coastele 6-7 inferior, medial de la marginea laterală a sternului până la linia medio-axilară. Din această bază, două treimi sunt în contact cu mușchiul mare pectoral, restul acoperind mușchiul dințat anterior cât și o mică porțiune din aponevroza oblicului extern. La bărbat, glanda mamară nu se dezvoltă, limitele sale corespunzând areolei mamare.

Glanda mamară prezintă 4 prelungiri:

axilară

superioară sau subclaviculară

internă sau parasternală

inferioară.

Mușchii regiunii mamare

1 Mușchiul mare pectoral

2 Mușchiul mic pectoral

3 Mușchiul dințat

4 Mușchiul marele dorsal

5 Mușchiul subclavicular

6 Mușchiul subscapular

Regiunea axilara

Axila este definită ca un spațiu piramidal cu o bază, un vârf și 4 pereți. Conține vase sanguine, vase limfatice, nervi, ganglioni limfatici, țesut adipos precum și tendoanele mușchiului biceps brahial și mușchiului coracobrahial.

Vascularizația sânului

Cu anumite variații, vascularizația sânului este asigurată în principal, din 3 surse: artera mamară internă, artera axilară și arterele intercostale.

Venele au traiect invers decât arterele, sângele ajungând în vena axilară, mamară internă și venele intercostale.

Drenajul limfatic

Sânul prezintă căi principale ale drenajului limfatic cât și căi secundare sau accesorii. Cele principale, în număr de trei, sunt reprezentate de calea axilară, transpectorală și mamară internă.

Ganglionii limfatici asociați acestora sunt dispuși în grupuri inconstante în ceea ce privește numărul lor și au fost împărțiți de Haagensen în axilari și mamari interni. Grupul axilar este format din 6 subgrupuri:

1. Ganglionii mamari externi sunt în medie de 1-7 noduli
2. Ganglionii subscapulari sunt în medie 1-8
3. Ganglionii centrali sunt în medie 12
4. Ganglionii interpectorali (Rotter) sunt în număr de 1,4
5. Ganglionii venei axilare sunt în medie 10
6. Ganglionii subclaviculari sunt în medie de 3,5

O altă clasificare a ganglionilor axilari este dată de raportul acestora cu mușchiul mic pectoral și a fost propusă de Berg. Acesta a împărțit axila în trei mari grupuri ganglionare:

- Grupul I sau axilari inferiori - lateral de mușchiul mic pectoral;
- Grupul II sau axilari mijlocii - posterior de mușchiul mic pectoral;
- Grupul III sau apicali - medial de marginea internă a mușchiului mic pectoral.

Caile limfatice accesorii:

1. Transpectorală (Morvard)
2. Calea retropectorală

3. Calea axilară contralaterală
4. Calea accesorie inferioară
5. Calea limfatică a peretelui cutiei toracice

Inervația regiunii mamare

Provine din ramuri ale nervilor intercostali II-VI, acestea formând un adevărat plex la suprafața glandei mamare.

CAPITOLUL II

PARTICULARITĂȚI DESCRIPTIVE ALE CANCERULUI DE SÂN

Epidemiologie

Neoplasmul de sân reprezintă una din problemele actuale cu care se confruntă societatea modernă, din punct de vedere medical, social și economic. Actualmente, se înregistrează o creștere a frecvenței cu care apar cazurile noi de boală, dar cu o mortalitate constantă sau în scădere în opinia unor specialiști. Riscul de apariție al acestei patologii variază în funcție de poziția geografică fiind de 1 din 8 femei în SUA, 1 din 12 în Franța, 1 din 19 în Anglia și 1 din 34 în România. În SUA, incidența a crescut cu aproximativ 30% raportat la 1970, la noi în țară întâlnim aceeași tendință dovedită de o frecvență de 43,37 la mia de femei în 1998 față de 33,4 la mie în 1993.

În 2008, în România, incidența a fost de 45,4 la mia de femei și continuă să crească, anual se înregistrează 4400 cazuri noi de boală, ceea ce reprezintă 22,41% din neoplaziile ce

afectează sexul feminin. În SUA, 63% dintre paciente au fost încadrate în stadiul I și II, 29% în stadiul III și 6% în stadiul IV.

Nu același lucru îl putem afirma în țara noastră, unde, lipsa unui program național de screening face ca aproximativ 70 % dintre paciente să se prezinte în stadiul III și IV de boală.

Factori de risc

Factorii hormonalți sunt împărțiți în cei endogeni și exogeni, efectul acestora fiind direct proporțional cu perioada de expunere a sânelui la acțiunea lor .

Vârsta este unul din parametrii corelați cu riscul de apariție a neoplasmului de sân. Riscul de apariție al cancerului la sân la vârste mai mici de 40 de ani este scăzut, de la această vârstă riscul crește constant până la o valoare de 4,18% în decada 5-6 cu un maxim de 7,49% în decada 7 de viață.

Rasa nu reprezintă un factor de diferențiere în privința cancerului mamar, această neoplazie ocupă locul întâi atât la femeile albe cât și la cele de culoare.

Alți factori incriminați sunt cei geografici și sociali, aceștia au fost incluși în ecuația cancerului la sân ca urmare a diferențelor dintre anumite zone ale globului în ceea ce privește incidența cât și mortalitatea acestei patologii.

Consumul de alcool a arătat o creștere a riscului de apariție a acestei neoplazii cu 7% în rândul femeilor ce au consumat zilnic alcool, precum și o creștere diferențiată a riscului în funcție de tipul de alcool.

Tutunul este un factor incriminat în apariția mai multor leziuni neoplazice la nivelul diferitelor organe, însă, în cazul cancerului de sân nu a putut fi stabilită o corelație între fumat și apariția acestuia.

Expunerea la radiații, reprezintă un factor ce se corelează cu riscul de apariție a cancerului atât la nivelul sânelui, cât și la nivelul altor organe.

O altă categorie de factori asociați riscului de neoplasm mamar este reprezentată de leziunile proliferative ale sânelui.

Un alt factor ce ține de patologia locală a pacientei este reprezentat de istoricul personal de cancer la sân. Tumori maligne cu această localizare pot să apară și la 20 de ani de la tratamentul leziunii primare.

Pe lângă factorii de mediu și cei personali, în etiologia cancerului mamar au fost incriminați și factorii familiali. Prima este reprezentată de cancerul mamar familial în cazul căruia sunt incriminate mutații genetice recesive asociate cu factori de mediu. A doua categorie este dată de neoplasmul mamar ereditar, în acest caz se întâlnesc mutații majore la nivelul unei singure gene dominante, moștenită.

Un loc aparte în cadrul neoplasmului mamar ereditar îl ocupă cele date de mutații ale genelor BRCA I și II. Sunt neoplazii destul de rare, sub 5% din cazurile noi diagnosticate. Ambele gene sunt supresoare, transmitia mutațiilor se face autozomal dominant.

Cunoașterea acestor factori de risc este esențială în cadrul societății actuale, dar, screeningul cancerului mamar nu trebuie efectuat doar în prezența acestora. Trebuie explicat că, deși riscul de neoplasm mamar este de 13-15%, el reprezintă un procent calculat în condițiile în care toate femeile ar ajunge la vârsta de 80 de ani. Astfel, populația feminină trebuie să înțeleagă exact acest risc, să nu îl subestimeze, dar nici să-l supraevalueze și să efectueze investigații inutile cu posibile complicații asupra stării de sănătate.

Metode de screening și diagnostic

În momentul actual, pe lângă supraviețuirea acestei maladii, din ce în ce mai mult se pune accentul pe calitatea vieții acestor paciente, în speță pe rezultatele cosmetice și nu în ultimul rând pe costurile totale ale terapiei. Supraviețuirea la 5 ani de la diagnostic depinde de stadiul tumorii. În cazul neoplasmelor de sân cu extensie locală acesta ajunge până la 90% și scade apoi în cazul prezenței adenopatiei axilare până la 68%, pe ultimul loc se află pacientele diagnosticate cu boală metastatică cu o supraviețuire de 18% .

În ceea ce privește cancerul de sân, sunt trei metode de screening: autopalparea, examenul clinic al sânelor de către un medic specialist și mamografia. Acestea sunt corelate cu vârsta pacientelor, în ceea ce privește momentul inițializării precum și frecvența de efectuare, dar și cu eventualii factori de risc. În momentul actual este acceptat faptul că doar 29 % din

neoplazmele mamare se corelează cu factorii de risc cu excepția vârstei, deși în cazul acestor paciente screeningul poate fi mai agresiv, populația generală nu trebuie omisă. Recomandările actuale sunt ca aceste metode să înceapă de la vârste tinere. Astfel, autoexaminarea sânelor să înceapă de la vârsta de 20 de ani, alături de un examen clinic al sânelor la un interval de trei ani până la vârsta de 40 de ani.

Orice suspiciune trebuie investigată ulterior prin metode imagistice, care, în funcție de vârsta pacientelor pot fi reprezentate de ecografie, mamografie sau RMN de sân. Peste vârsta de 40 de ani se recomandă efectuarea anuală a unui control clinic cât și a unei mamografii.

Însă, în funcție de factorii de risc, vârsta de debut a efectuării mamografiei, precum și a frecvenței acesteia pot suferi modificări. Atât autoexaminarea cât și examenul clinic periodic sunt metode limitate, care depind de frecvența de efectuare, dar și de examinator. Comparativ, rata de supraviețuire a pacientelor cu neoplazme de sân nepalpabile ajunge până la 95,1% la 5 ani, față de 78% în cazul pacientelor cu tumori cu expresie clinică

Orice modificare mamografică trebuie însă verificată prin puncție biopsie mamară în vederea diferențierii între patologia malignă și cea benignă. În medie, 20-30% din suspiciunile mamografice se dovedesc a fi de natură malignă, lucru ce evidențiază încă o dată importanța mamografiei în cadrul screeningului pentru cancer de sân.

Diagnosticul cancerului de sân

Anamneza, în cadrul acesteia se va obține un istoric detaliat al patologiei mamare, cum ar fi semnele de debut, durata acestui episod, dacă au existat modificări în acest interval de timp și eventualele corelații cu ciclul menstrual la pacientele active hormonal.

Examenul clinic al sânelor. Spre deosebire de femeile aflate la menopauză, pentru cele active hormonal, perioada optimă de efectuare este la 5-7 zile după menstruație, când sânul se află sub influența minimă a hormonilor. Se examinează atât sânul cât și regiunea axilară prin comparație cu cel contralateral. Examenul clinic are însă un caracter orientativ, iar diagnosticul final necesită, indispensabil examinări paraclinice.

Mamografia- se realizează prin două metode, fie cea standard în două incidente sau cea digitală, ambele se efectuează bilateral. Niciodată nu va fi folosită ca metodă definitivă de diagnostic a patologiei mamare, întotdeauna zonele suspecte trebuie biopsiate.

Echografia aduce informații suplimentare referitoare la o formațiune tumorală, dar are o rată mai mică de detecție a maselor solide sau a microcalcificărilor sânului.

RMN mamar nu s-a impus ca metodă de screening al neoplasmului de sân din cauza costurilor ridicate. Această investigație poate fi folosită la pacientele cu risc crescut de cancer mamar și cu mamografie negativă, în screeningul cancerului de sân, sau poate fi folosită în cazul pacientelor cu neoplasm mamar în evaluarea axilei. Tot la acestea din urmă, poate fi folosită pentru a decela eventualele leziuni multicentrice, multifocale sau bilaterale.

Citologia este folosită în evaluarea chistelor, secreției mamare și a tumorilor solide, probele fiind obținute prin aspirare cu ac fin. Însă aceasta nu poate fi folosită ca metodă definitivă de diagnostic al neoplasmului de sân, deoarece nu face deosebirea între formele in situ și cele invazive, nu aduce informații despre tipul neoplasmului și nici despre caracterul imunohistochimic al acestuia. Aceste date sunt necesare în cazul în care pacienta are indicație de terapie oncologică neoadjuvantă.

Biopsia cu ac gros- reprezintă metoda de elecție în evaluarea leziunilor suspecte detectate prin alte metode. În cazul tumorilor palpabile se poate efectua prin ghidaj palpator, în schimb, pentru leziunile ce nu au expresie clinică biopsia se poate efectua stereotaxic, ghidată echografic sau RMN.

Factori de prognostic și predicție ai neoplasmului mamar

Metastazele ganglionare axilare reprezintă factorul prognostic cel mai important, 70-80% din pacientele fără adenopatie axilară prezintă perioadă liberă de boală la 10 ani din momentul diagnosticului și tratamentului neoplasmului de sân. Acest procent scade la 60% în cazul prezenței metastazelor în 1-3 ganglioni axilari și la 30-40% în cazul în care mai mulți de 4

ganglioni prezintă metastaze. Din punct de vedere chirurgical, se recomandă ca piesa de excizie axilară să conțină minim 10 ganglioni pentru o stadializare corectă. O singură problemă rămâne în cazul acestora și anume conduita terapeutică în micrometastazele ganglionare.

Mărimea tumorii principale. Între acest parametru există o relație direct proporțională cu incidența adenopatiei axilare și astfel cu supraviețuirea. Studiile au arătat că șansa de recidivă locală este de 12 % la 20 de ani în cazul tumorilor cu dimensiunea mai mică de 1cm .

Gradul histologic. În stabilirea acestuia intră arhitectura tumorii, activitatea mitotică și pleomorfismul nuclear.

Subtipul histologic. Anumite tipuri de carcinoame, cum ar fi cel mucinos, tubular, cribriform și chistic au un prognostic mai bun.

Receptorii hormonali. Sunt atât factori de prognostic cât și predictivi. În general tumorile bine diferențiate exprimă receptori hormonali, prezența lor este cuantificabilă și poate prognoza răspunsul la hormonoterapie.

Indexul de proliferare. Indicele mitotic este cuantificat prin determinarea imunohistochimica a Ki67 și se corelează cu evoluția bolii neoplazice.

Invazia limfovaculară. Reprezintă prezența trombilor tumorali în interiorul vaselor limfatice și este un factor prognostic la pacientele fără adenopatie, deoarece reprezintă un factor de risc ca aceasta să apară.

Oncotype-Dx. reprezintă o analiză genetică prin revers transcriptaza PCR a ARN tumoral. Se analizează 16 gene legate de procesul tumoral și 5 gene de referință. Scorul obținut se corelează cu răspunsul la chimioterapie și hormonoterapie a neoplasmelor mamare ce prezintă receptori pentru estrogen și la care adenopatia axilară este absentă.

Tratamentul chirurgical al neoplasmului mamar

În cadrul chirurgiei curative a neoplasmului mamar se identifică două componente cu dispoziție anatomică diferită, ambele având impact asupra prognosticului final. În primul rând este tumora primară, dispusă la nivelul sânului și care trebuie excizată în totalitate pentru a scădea șansele de recidivă locală. A doua componentă este reprezentată de grupul ganglionar axilar.. Dacă în trecut disecția axilară completă era înglobată în diferitele procedee de mastectomie radical, în momentul actual evaluarea axilară se face prin tehnica ganglionului santinelă, evitând disecțiile axilare nejustificate și riscul asociat acestora.

Indicațiile mamectomiei:

1. Cancerul de sân multicentric extins la două cadrane, sau calcificări difuze maligne
2. Cancer de sân cu componentă in situ extinsă
3. Margini de rezecție invadate după multiple tentative de tratament conservator
4. Recidiva locală după tratament conservator
5. Raport nefavorabil între dimensiunea sânului și cea a tumorii primare
6. Contraindicațiile radioterapiei
7. Pacientele cu mutații ale genelor BRCA
8. Preferința pacientei

A doua componentă a chirurgiei neoplasmului de sân este reprezentată de disecția axilară, fie prin biopsia ganglionului santinelă fie prin limfadenectomia axilară. Rata de predicție a ganglionului santinelă pentru statusul axilar depășește 95%, cu mai puțin de 5% rezultate fals-negative .Ca și indicație, tehnica se pretează tumorilor mici și care nu prezintă adenopatie. Scăderea sensibilității tehnicii a fost raportată și în cazul sânului cicatricial sau ca urmare a chimioterapiei cu scopul de diminuare a tumorii principale. Tehnica propriu zisă se efectuează

prin două metode, fie în cadrul intervenției primare sau premergător acesteia și constă în injectarea de albastru de izosulfan sau a sulfatului de tehnețiu.

Limfadenectomia axilara

Jean Luis Petit a fost primul chirurg ce a recunoscut axila ca arie de drenaj limfatic al sânului. Din acel moment și până în prezent limfadenectomia a cunoscut mai multe stadii. Indicația de elecție a acestui procedeu o reprezintă metastazele la nivelul ganglionilor axilari, lucru demonstrat fie prin metoda ganglionului santinelă, fie prin puncție ghidată cu ac fin din ganglionii suspecti. Din punct de vedere tehnic, procedeu se poate realiza pe aceeași incizie cu cea a sânului sau prin incizie separată.

Ca și puncte de interes ale acestui procedeu, avem vena axilară, disecția trebuie efectuată anterior și inferior de aceasta, extinderea superioară poate duce la leziuni de arteră axilară, plex brahial, limfedem de membru superior, fără a se procura țesut limfatic cu importanță oncologică. De asemenea, trebuie identificați și prezervați nervii toracic lung, toracodorsal, pectorali și dacă este posibil și cei intercostobrahiali.

PARTEA SPECIALA

Introducere

Supraviețuirea bolii neoplazice se află în creștere în momentul actual, atât datorită creșterii speranței de viață și a populației globale, dar și a eforturilor depuse pentru detecția în stadii incipiente a tuturor formelor de cancer, cât și progreselor terapeutice, dar tratamentul chirurgical rămâne pilonul principal al terapiei. Rolul său nu trebuie minimizat, datorită progreselor remarcabile ale terapiei adjuvante, aceasta trebuind să își atingă scopul primordial, acela de a îndepărta tumora principală în totalitate împreună cu teritoriul de drenaj limfatic în vederea tratamentului și stabilirea cât mai exactă a stadiului de boală.

Evoluția tehnicilor chirurgicale pe diferitele tipuri de neoplasme a fost diferită, dar tehnica pentru neoplasmul mamar, putem să spunem ca a avut una dintre cele mai spectaculoase.

Era modernă a început cu Halsted în 1894, ulterior, suferind o serie de modificări. Treptat acestea au constat în salvarea anumitor structuri ale peretelui toracic anterior, cu scop funcțional și estetic. Conservarea diferitelor elemente anatomice a început în 1940, când Patey în tehnica sa nu exciza mușchiul mare pectoral, a urmat Haagensen în 1970 cu prezervarea nervului toracic lung, apoi Madden și Auchincloos ale căror tehnici au lăsat pe loc ambii mușchi pectoral. Pe lângă rezultatele cosmetice și funcționale obținute de aceste modificări, s-a demonstrat că, menținerea elementelor anatomice importante ale peretelui toracic nu influențează recidiva locală sau supraviețuirea la distanță. În final a rezultat mastectomia modificată, ce conservă mușchii pectoral și nervii peretelui toracic lateral, tehnica folosită și astăzi, fie ca prima intenție, sau ca o soluție de rezervă .

Astfel, tratamentul cancerului de sân a căpătat o tendință conservatoare, punând accentul pe rezultatele funcționale și estetice ce se reflectă în calitatea vieții pacientelor. Tendința conservatoare s-a păstrat în evoluția tratamentului neoplasmului mamar, cu introducerea tumorectomiei, lumpectomiei sau quadranectomiei, tehnici ce păstrează intenția inițială de control local al leziunii, dar și biopsiei ganglionului santinelă ca tehnică de evaluare a invaziei axilare. Astfel, putem spune, că s-a produs o diviziune a regiunii mamare în cadrul tratamentului

cancerului de sân, glanda mamară și axila fiind tratate separat în funcție de extensia leziunii neoplazice. Tumora principală este tratată fie prin mamectomie cu sau fără reconstrucție imediată sau la distanță, sau conservator, prin tumorectomie, lumpectomie sau quadranectomie. Tehnicilor conservatoare, în caz de rezultat cosmetic nefavorabil putând să li se asocieze reconstrucții sau intervenții pe sânul contralateral în vederea corecției.

Obligatoriu, în cazul unui neoplasm invaziv, se va asocia o tehnică de evaluare a ganglionilor axilari, principala arie de drenaj limfatic al sânelui. Aici se poate opta între biopsia ganglionului santinelă și limfadenectomia axilară, aceasta din urmă fiind de prima intenție, sau secundar unui rezultat pozitiv al primei tehnici. Alegerea combinației de tehnici pentru sân și pentru axilă se face în funcție de stadiul bolii, a preferințelor pacientei și nu în ultimul rând de experiența medicului curant și a condițiilor tehnice.

Plecând de la aceste supoziții, în anul 1968 Umberto Veronesi, de la Institutul Național de Cancer din Millan, a propus pentru tumorile mici un abord diferit. Acesta a constatat în quadranectomie cu limfadenectomie axilară și radioterapie pe sânul restant. Rezultatele sale fiind sintetizate în Trialul Millan I, perioada de urmărire a fost de 10-13 ani și la sfârșitul acesteia rezultatele au arătat o perioadă liberă de boală și o rată de supraviețuire asemănătoare din punct de vedere statistic între tehnica propusă și mastectomia radicală. O rată mai mare a recidivei locale și a metastazelor la distanță a fost înregistrată și în cadrul Trialului Millan III, când s-a comparat quadranectomia urmată de radioterapie versus cea fără radioterapie, ambele loturi beneficiind de limfadenectomie axilară. Aceste date au fost confirmate și de alte studii, printre care Trialul NSABP B06 și EORTC 10801.

Toate aceste date vin în suportul tratamentului conservator al cancerului de sân, arătând rate de supraviețuire și o perioadă liberă de boală comparative cu mastectomia, dar cu condiția ca marginile de rezecție să fie libere. Acest ultim aspect reprezintă principala cauză de reexcizie, dar și unul din factorii ce determină pacienta să opteze pentru mamectomie.

Acest aspect este confirmat de aproximativ 35-40% din pacientele cu stadii incipiente de boală din SUA ce optează pentru mamectomie, deși sunt candidate pentru tratament conservator. Din 2003 până în 2011, frecvența de efectuare a mamectomiei în cadrul aceluiași stadiu a înregistrat o creștere cu 34%. Tot o creștere a prezentat pe aceeași perioadă de timp și frecvența

de efectuare a procedurilor de reconstrucție mamară, de la 11.6% în 2003, până la 36,4-40% în 2011. Însă trebuie menționat faptul că, costurile asociate mamectomiei cu reconstrucție, cât și ale eventualelor complicații ale procedurii, pot fi cu 2000 până la 23000 USD mai mari decât în cazul lumpectomiei urmate de radioterapie.

Indicațiile tratamentului conservator

Au existat și încă există opinii contradictorii, în ceea ce privește dimensiunea tumorii ce poate fi accesată prin această metodă, unii chirurghi considerând că 4 cm, limita superioară, alții susțin că diametrul de 3cm este cel maximal. Din acest motiv evaluarea preoperatorie a extensiei neoplaziei trebuie făcută cât mai exact.

Examenul clinic al sânului tinde să supraevalueze dimensiunea leziunii, o corelare mai exactă a acestui parametru fiind dată de mamografie, ecografie sau examen RMN. Rezultatul astfel obținut trebuie corelat cu dimensiunile sânului afectat, obținându-se un raport între tumoră și glanda mamară. Astfel, extensia neoplaziei capătă o valoare relativă, raportată la dimensiunea sânului. Unele tumori de 4 cm la o pacientă cu sâni voluminoși pot fi excizate cu rezultate cosmetice satisfăcătoare, în schimb o tumoră de 1cm la o pacientă cu sâni mici poate duce la rezultate postoperatorii inacceptabile.

Caracterul multifocal al unor leziuni neoplazice mamare trebuie luat în considerare, două tumori dispuse una lângă alta dispuse în același cadran sau cadrane adiacente putând fi accesate prin tratament conservator. În schimb, existența a mai multor focare dispuse la distanță în două sau mai multe cadrane, reprezintă o contraindicație absolută.

De tratament conservator beneficiază atât formele invazive ale neoplasmului mamar, cât și cele in situ cu mențiunea că la cele invazive este obligatorie asocierea unei forme de evaluare a ganglionilor axilari. Pentru carcinoamele in situ, evaluarea axilară rămâne un subiect de dispută între practicieni, unele clinici efectuând de rutină acest timp operator, altele nu.

O contraindicație o reprezintă imposibilitatea efectuării radioterapiei postoperatorii, aceasta fiind relativă la pacientele în vârstă. Contraindicațiile efectuării radioterapiei țin în special de pacientă, de preferințele acesteia dar și de anumite patologii pe care poate să le prezinte ce fac acest tip de tratament imposibil, cum ar fi printre altele bolile de colagen.

O alta contraindicație a tratamentului conservator o reprezintă pacientele testate pozitiv pentru BRCA I și BRCA II, datorită riscului mare de recidivă tumorală locală, sau de apariție a unei tumori noi pe sânul restant, precum și datorită faptului că neoplasmul mamar asociat cu această condiție genetică este de obicei multicentric.

Invazia tegumentară reprezintă o contraindicație relativă a tratamentului conservator, în timp ce invazia peretelui toracic, prezența nodulilor de permeație, sau mastita carcinomatoasă reprezintă contraindicații absolute.

Metastazele la distanță, secundare neoplasmului mamar, reprezintă o situație în care tratamentul conservator nu se mai impune, în această fază supraviețuirea pacientei nu mai are corelație cu extensia locală a neoplasmului.

Un alt parametru ce trebuie luat în considerare în indicația de tratament conservator, este dat de localizarea tumorii. Unele cadrane ale sânelui permit excizia unui volum mai mare de țesut, altele mai mic, în tentativa unui rezultat cosmetic satisfăcător.

Material și metoda

Obiective

Anterior am expus avantajele și dezavantajele tratamentului conservator al neoplasmului mamar, în această teză am evaluat factorii legați de pacient și de intervenția chirurgicală, cât și fezabilitatea atitudinii noastre terapeutice. Evoluția postchirurgicală a bolii neoplazice este marcată de doi factori, recidiva locală și metastazele la distanță. Dacă în al doilea aspect rolul chirurgiei este mai mic decât al tratamentului oncologic, când vorbim de neoplasmul mamar și recidiva locală după tratamentul conservator, rolurile se schimbă, locul principal fiind atribuit intervenției chirurgicale.

Legătura între recidiva locală și marginile invadate sau apropiate este bine documentată, cu tot sprijinul acordat pacientei de radioterapia locală.

În acest studiu am încercat să subliniez importanța factorului chirurgical în cadrul tratamentului complex al cancerului de sân, fără a diminua rolul terapiei oncologice. Cele două tratamente, ca și în cazul neoplaziilor cu altă localizare, trebuie să se completeze unul pe celalalt

în cadrul unor protocoale bine stabilite în funcție de stadiul bolii. Mai mult, conceptul în care unul dintre aceste tratamente trebuie să suplinească deficiențele mai mici sau mai mari ale celuilalt trebuie să dispară când vorbim de leziunile neoplazice. Această ultimă idee transpusă în cadrul tratamentului conservator al cancerului de sân se traduce prin obținerea marginilor de rezecție libere pe cale chirurgicală și un așteptarea negativării acestora prin tratament radioterapic. Rolul radioterapiei fiind în prevenția apariției recidivei locale și nu în tratarea marginilor invadate.

Selecția pacienților

Din păcate, lipsa unui program național în țara noastră, în cazul cancerului de sân și nu numai, duce la depistarea neoplaziilor în forme avansate, lucru ce influențează supraviețuirea acestei patologii. Astfel, puține paciente beneficiază de tratament conservator mamar, în timp ce altele necesită tratament complex oncologic și chirurgical.

În Clinica Chirurgie Generală a Spitalului Colțea București, în perioada 2011-2014, au fost tratate 458 paciente cu neoplasm mamar. Dintre acestea, la 98 de cazuri indicația inițială a fost de tratament conservator și a fost dictată de stadiul leziunii și preferințele pacientelor.

În ceea ce privește dimensiunea tumorii principale, nu am avut o dimensiune maximală în funcție de care să alegem pacientele în vederea tratamentului conservator, această indicație fiind bazată pe raportul dintre extensia tumorii și volumul glandei mamare.

Caracterul multifocal al leziunilor a fost un alt criteriu de selecție, excluzând cazurile pe baza distanțelor dintre focare și numărul acestora. În cazul în care aceste distanțe au fost mici și localizate în același cadran sau maxim două cadrane adiacente tratamentul conservator a fost luat în calcul. Localizarea retroaleolară, sau cadranul central cum îl consideră unii practicieni, a dus la excluderea pacientelor.

Istoricul familial de cancer mamar sau cu localizare genitală, al pacientelor candidate pentru tratament conservator, a impus efectuarea testelor genetice pentru mutații BRCA I și II, prezența acestora punând indicația de mastectomie.

Acordul pacientelor pentru efectuarea acestui tip de tratament, după explicarea în prealabil a complicațiilor ce îi sunt asociate.

De asemenea, anumite patologii asociate, pe care pacientele le-au prezentat și care au fost incompatibile cu efectuarea radioterapiei postoperatorii au reprezentat o contraindicație a tratamentului conservator.

Tehnica operatorie

În cadrul lumpectomiei s-a ținut cont atât de excizia completă a tumorii cu margini de siguranță a leziunii neoplazice, cât și de rezultatul cosmetic final. Toate gesturile efectuate au avut ca scop maximizarea acestor rezultate, dar accentul a fost pus pe obținerea de tranșe libere. Astfel, incizia tegumentară a fost efectuată în funcție de cadrantul în care era localizată tumora și de liniile de tensiune cutanate corespunzătoare date de dispoziția fibrelor de colagen. Pe langa aceste considerente, când tumora se afla în apropierea mamelonului se pot folosi inciziile perialeolare.

După acest prim pas a urmat o mobilizare minimă a lambourilor cutanate, ținând cont de grosimea acestora. Timpul următor a fost cel al exciziei leziunii tumorale împreună cu țesut adiacent la cel puțin 1 cm de aceasta. Aprecierea distanței a fost făcută macroscopic, prin palpare, pentru excizia marginilor laterală, medială, superioară, inferioară și posterioară.

Marginea anterioară nu a necesitat apreciere deoarece a fost reprezentată de tegument, în timp ce marginea posterioară în cazul tumorilor apropiate de fascia prepectorală, a inclus și această structură pe o suprafață egală cu a piesei excizate. După acest moment piesa a fost orientată în sala de operație, cu fire de sutură de diferite diametre și culori, notată în registru de sală și pe fișa de anatomie patologică ce a însoțit piesa la examenul histologic extemporaneu. Cavitata restantă a fost lăsată deschisă, până la sosirea rezultatului. În acest timp s-a trecut la disecția axilară, fie prin practicarea unei noi incizii, sau prin prelungirea celei existente în cazul localizărilor în cadrantul supero-extern.

Limfadenectomia a fost una completă incluzând și fascia interpectorală cu stația Rotter, iar la nivelul axilei a cuprins toate cele trei stații conform clasificării Berg. Atât în cazul intervențiilor conservatoare cât și în cazul mastectomiei, disecția axilară se oprește la vena

axilară, prelevând țesutul limfoidipos anterior și inferior de venă, de la nivelul vârfului axilei unde acesta se continuă cu vena subclavie și până la emergența pedicului toracodorsal.

În acest timp, în laboratorul de anatomie patologică marginile piesei excizate sunt analizate prin examen la gheață. Acesta se efectuează pentru fiecare în parte și constă în analizarea a cinci probe din zone diferite, rezultatul fiind comunicat echipei chirurgicale, și în funcție de acesta se decide conduita ulterioară.

Dacă una sau mai multe margini sunt testate pozitiv pentru prezența celulelor tumorale și situația locală permite efectuarea de recupe, acestea sunt prelevate, orientate și trimise la examen extemporaneu. Astfel, se reia ciclul inițial și se așteaptă rezultatul noilor tranșe de excizie, acesta se încheie în momentul în care se obțin margini negative.

O altă variantă este reprezentată de situația în care rezultatul cosmetic final nu permite reexcizii de tranșe invadate, în acest caz, intervenția se transformă în mamectomie, situație ce a survenit la 22 paciente din cele 98 ale lotului nostru.

Rezultate

În perioada ianuarie 2011- decembrie 2014 în Clinica Chirurgie Generală a Spitalului Colțea au fost internate și tratate un număr de 458 paciente cu neoplasm mamar. Din acestea, conform protocolului enunțat anterior, la 98 de paciente indicația chirurgicală inițială a fost de tratament conservator, reprezentând 21,7%.

În ceea ce privește examenul extemporaneu intraoperator, în acest studiu am evaluat acuratețea acestuia în detecția tranșelor invadate în urma lumpectomiei pentru forme invazive sau in situ ale cancerului de sân, dar și în detecția tranșelor libere. Pentru acest lucru am comparat rezultatele obținute în acest mod cu cele ale examenului final la parafină. La 91 din cele 98 de paciente rezultatele obținute la gheață s-au corelat 100% cu cele obținute la parafină. În 5 cazuri însă, examenul extemporaneu a pus eronat diagnosticul de tranșă liberă, acestea prezentând celule tumorale la examenul final. La o pacientă examenul la gheață intraoperator a pus diagnosticul de tranșă invadată, dar examenul final a arătat că aceasta nu prezenta celule tumorale, astfel recupa ce a fost făcută nu era necesară. La o altă pacientă atât examenul

extemporaneu cât și cel histologic final, nu au putut stabili cu exactitate statusul tranșei, diagnosticul fiind tranșat de examenul imunohistochimic. La acesta, tranșa nu prezenta elemente tumorale.

Rezultatul final fiind o concordanță între cele două procedee la 92 de paciente, cu un rezultat fals pozitiv și 5 rezultate fals negative. Dacă luăm în considerare totalitatea tranșelor investigate, în lotul nostru de 98 paciente au fost examinate un total de 523 de piese, dintre care 455 au fost libere și 68 invadate, rezultând un total de 33 de recupe efectuate (figura1). Aceste date au dat examenului extemporaneu, pe lotul nostru de paciente, folosind Med Calc ca și program de analiză statistică, o sensibilitate de 93,15%(84,74%-97,74% CI), specificitate de 99,78%(98,78%-99,99%), cu o rată de predicție a marginilor invadate de 98,55%(92,29%-99,96%) și una de predicție a marginilor libere de 98,91%(97,48%-99,65%)

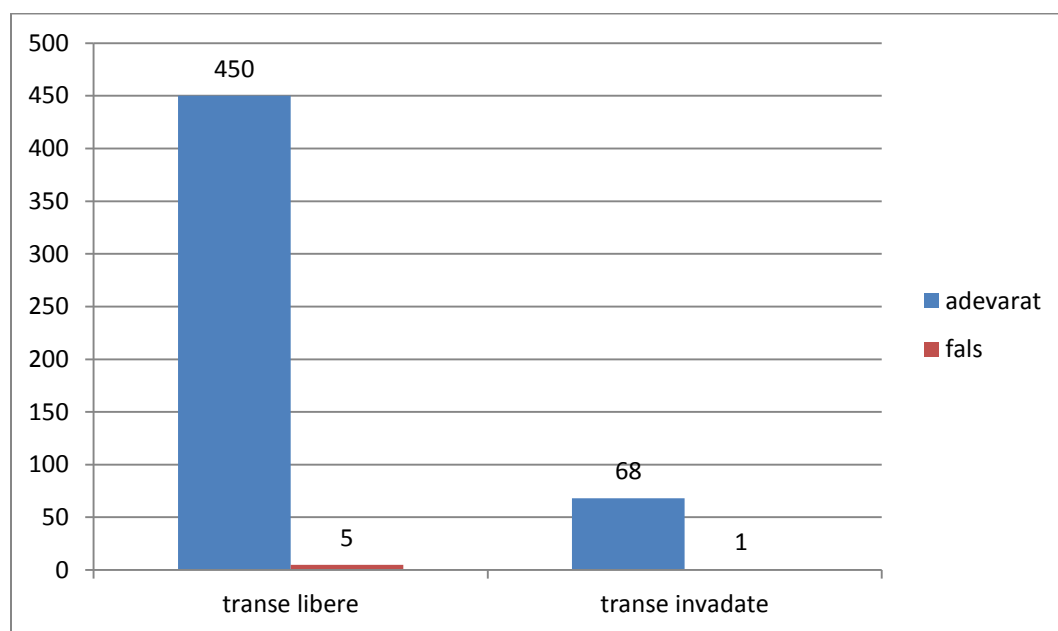


Figura 1 Comparatie între rezultatele examenului extemporaneu și cel la parafină

În ceea ce privește impactul pe care l-a avut examenul extemporaneu în lotul de paciente tratate conservator, putem spune că din cele 98 de paciente, dacă acest examen nu s-ar fi efectuat la 47 de paciente ar fi prezentat margini invadate la examenul final și ar fi fost necesară reintervenție. Alegerea tipului de operație în timpul doi între recupă sau mastectomie de asemenea este problematică, putând a se ajunge în situația în care o a treia intervenție ar fi fost necesară.

Dacă din lotul nostru, excludem cele 22 de paciente la care s-a practicat mastectomia, din cele 76 paciente rămase, 21 de paciente ar mai fi necesitat o reintervenție pentru obținerea de tranșe libere. Dar, în urma efectuării examenului extemporaneu din cele 76 de paciente, doar 5 au necesitat reintervenție. Procentual vorbind, dacă nu am fi utilizat examenul extemporaneu în lotul total, am fi înregistrat o rată de reintervenție de 47,95% și una în rândul pacientelor tratate conservator de 27,63%. Rezultatul nostru final fiind o rată de reintervenție de 6,57% în lotul tratat conservator și una de 5,10% în lotul total. Folosind testul de comparație a proporțiilor calculat în Med Calc am obținut o reducere a ratei de reintervenție în lotul conservator de 21% ($p < 0.0005$) și o rată totală mai mică cu 42% ($p < 0,0001$).

În continuare am încercat să determin factorii legați de paciente sau de tehnica chirurgicală, care în lotul nostru s-a corelat cu prezența marginilor invadate atât la examenul extemporaneu cât și la cel final.

În cadrul lotului nostru s-au conturat două grupuri, unul la care s-a practicat lumpectomie simplă, care consecutiv nu a prezentat margini invadate nici la examenul extemporaneu cât nici la cel final, constituit din 51 de paciente. Restul de 47 de paciente ce au suferit un tip de excizie ca urmare a marginilor invadate a constituit al doilea grup. Primul grup, l-am denumit lotul A în care am introdus 51 de paciente, ce nu au necesitat reexcizie și a rezultat din pacientele cu lumpectomie simplă, 55 la număr, dar, din care am exclus pacientele cu reintervenție, în număr de 4. Lotul B a fost constituit din 20 paciente cu lumpectomie și recupă, 22 de paciente cu mamectomie și 5 paciente cu reintervenție după examenul histologic final, 4 din grupul cu lumpectomie simplă și 1 din cele cu lumpectomie și recupă.

Pentru compararea diferiților parametrii în cele două loturi am folosit tabel de contingență în vederea calculării riscului relativ prin programul MedCalc și programul GrahfPad pentru calculul P prin metoda testului Fisher.

Primul parametru luat în considerare a fost vârsta pacientelor, acest parametru a fost raportat în literatură a se corela cu o rată crescută a apariției marginilor invadate la subiecții cu vârstă tânără. În funcție de această vârstă în studiul de față am avut în lotul A, 11 paciente sub această vârstă și 40 paciente peste aceasta, în schimb în lotul B, 12 paciente au avut vârste sub 50 de ani, respectiv 35 peste această vârstă (figura 2).

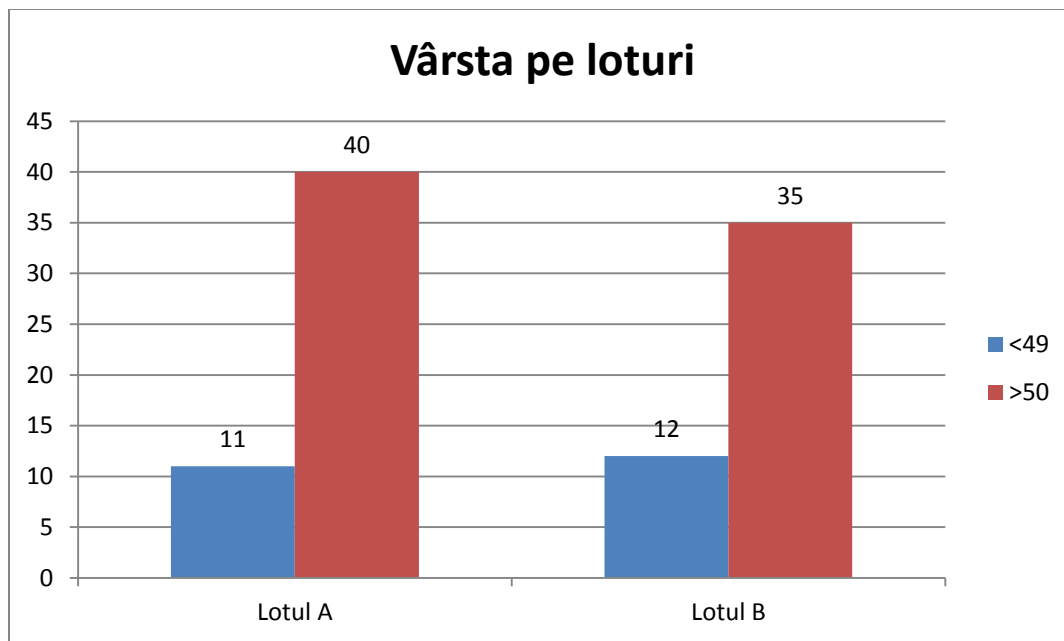


Figura 2 Distribuția în cele două loturi în funcție de vârstă

Folosind metodele de calcul statistic enunțate mai sus, în lotul nostru vârsta sub 50 de ani s-a asociat cu un risc relativ de 1,18 de a prezenta margini invadate ($p = 0,64$). Acest rezultat nu are semnificație statistică, de aici am concluzionat că nu există o corelație în lotul nostru între vârsta pacienților și riscul de apariție a marginilor invadate în urma tratamentului conservator al cancerului de sân.

Legat de stadiul tumorii principale, în lotul nostru am avut paciente cu neoplasm mamar in situ până la cele clasificate în stadiul T4a, însă, majoritatea celor invazive au fost clasate T1c și T2.

Pe stadii distribuția a fost (figura 3), 6 paciente prezentând carcinom ductal în situ, o singură pacientă stadiul T1a, 4 paciente stadiul T1b. Stadiile T1c și T2 au reprezentat marea parte a lotului cu 47 respectiv 36 de cazuri. A urmat cu un număr egal de cazuri stadiile T3 și T4a, fiecare cu câte 2 paciente.

Dimensiunea tumorii principale a fost și rămâne un criteriu de selecție a pacienților în vederea tratamentului conservator. Valoarea sa a variat între 0,3 cm, reprezentând limita minimă și 6cm limita maximă a tumorilor din lotul nostru, cu o medie de 1,968 cm.

Plecând de la această valoare, dar și în urma datelor din literatură am stabilit o valoare de comparație între loturile noastre de 2 cm. Astfel, în lotul A, 19 paciente au avut tumori mai mari de 2 cm și 32 de paciente mai mici de această valoare. În lotul B, am avut tot 19 paciente cu tumori peste 2 cm respectiv 28 cu dimensiuni mai mici de 2cm (figura 4).

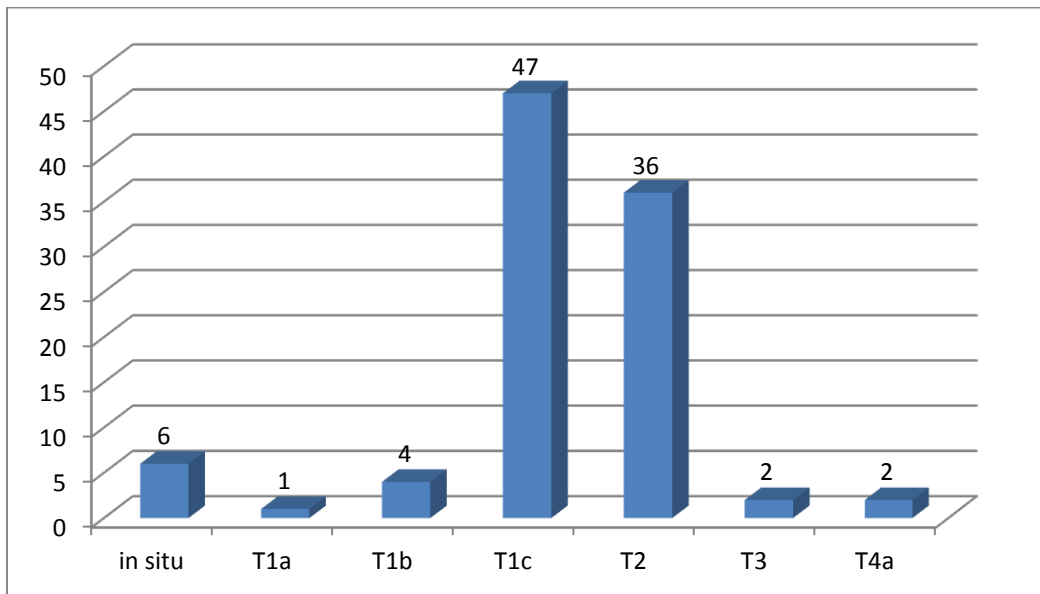


Figura 3 Distribuția pacienților în funcție de stadiu.

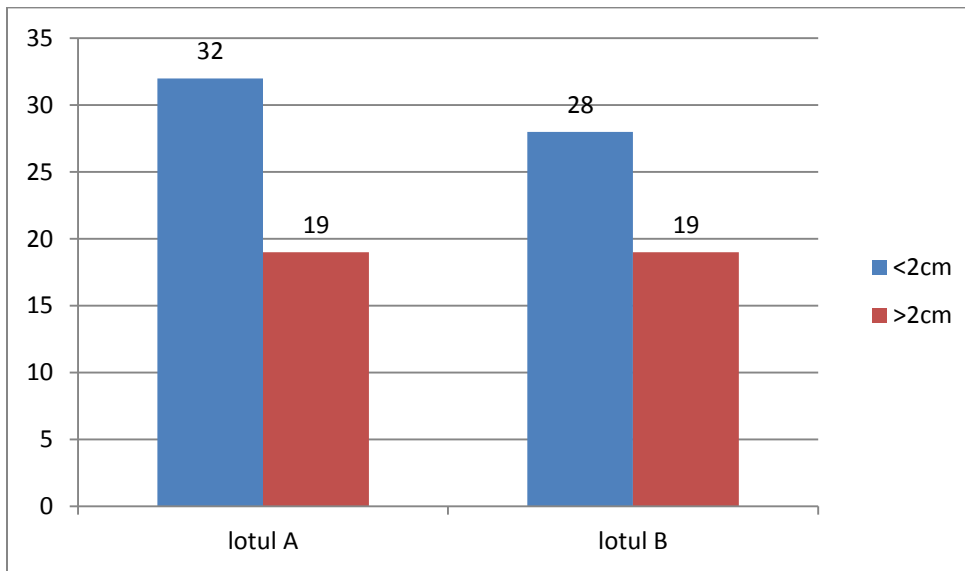


Figura 4 Distribuția în cele două loturi a pacienților în funcție de dimensiunea tumorii principale

Analiza statistică a acestor date, a arătat un risc relativ de 1,07 mai mare de prezență a marginilor invadate la tumorile mai mari de 2 cm (p 0,83). Aceste rezultate sugerând că, pe lotul nostru de paciente nu există o diferență semnificativă a ratei de apariție a tranșelor invadate în funcție de dimensiunea tumorii principale.

Un alt parametru studiat a fost localizarea la nivelul sânului a tumorii principale. Distribuția în cazul nostru fiind următoarea: 69 paciente cu tumori la nivelul cadranelor supero-extern, urmate ca și frecvență de dubla localizare a tumorii la 20 de paciente. În ordinea descrescătoare a frecvenței a urmat cadranelor supero-intern cu 5 cazuri, și de cadranele infero-intern și infero-extern cu două cazuri fiecare (figura 5).

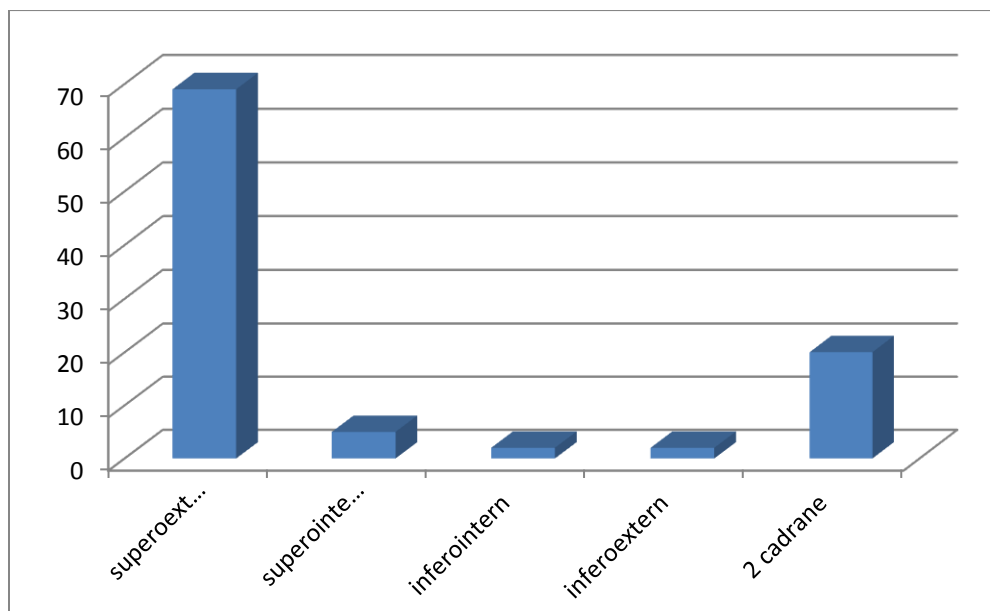


Figura 5 Localizarea la nivelul cadranelor sânului a tumorilor din lotul studiat

Frecvența mică pe care au avut-o tumorile localizate în cadranele inferioare și supero-intern în lotul nostru nu a permis o comparație pentru fiecare cadran în parte. Singura comparație în funcție de localizare, am ales să o fac între localizarea la nivelul unui singur cadran, cu situația în care tumora a cuprins două cadrane. În lotul A au fost 43 de cazuri cu tumoră limitată la un singur cadran și 8 paciente la care tumora a fost dispusă în două cadrane. Lotul B a prezentat 35

de situații când leziunea a fost limitată la un cadran al sânului, respectiv 12 cazuri cu dublă localizare (figura 6).

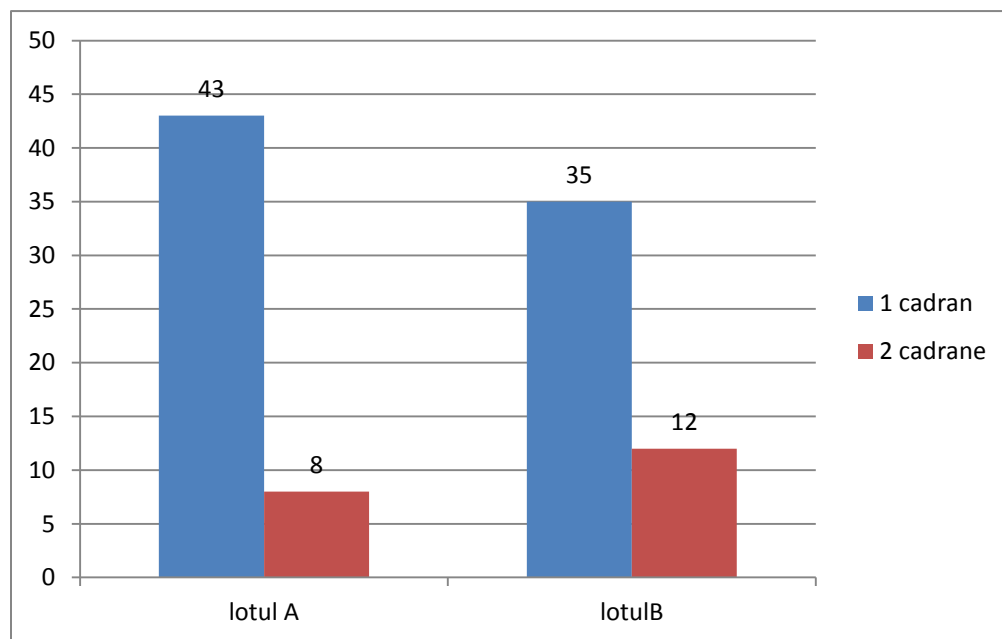


Figura 6 Comparatie pe loturi in functie de localizarea la nivelul unui singur cadran cu cea la doua cadrane

Am observat pe loturile noastre un risc relativ mai mare în cazul dublei localizări a tumorii de 1,62 față de cazurile în care leziunea a fost limitată la un singur cadran ($p = 0,31$), această comparație neavând semnificație statistică.

Un alt parametru studiat a fost reprezentat de caracterul histologic al tumorii primare. În această situație am încercat să descoperim dacă există o corelație între tipul histologic și prezența marginilor invadate în urma tratamentului conservator al neoplasmului mamar.

În lotul nostru, distribuția în funcție de caracterul histologic a fost următoarea: 6 pacienți au prezentat carcinom ductal in situ, 44 au prezentat carcinom ductal invaziv, asocierea acestuia din urmă cu cel lobular invaziv a fost întâlnită la 8 pacienți și cu cel ductal in situ la 36 de pacienți (figura 7).

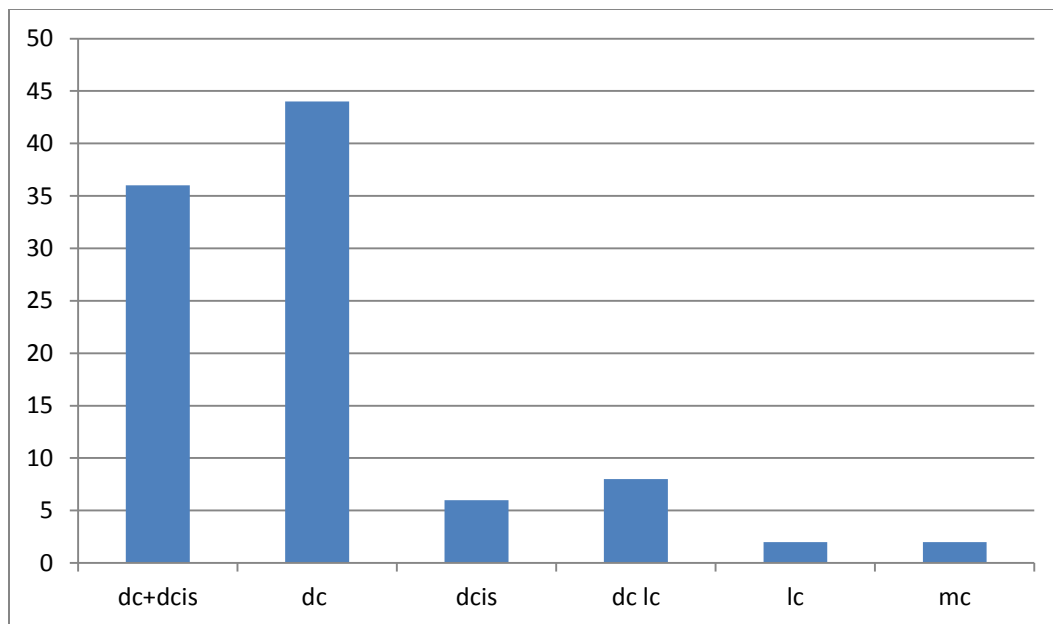


Figura 7 Distribuția lotului în funcție de caracterul histologic al tumorilor mamare

În lotul nostru, pe cele două brațe ale acestuia, distribuția acestei asocieri a fost prezentă la 12 pacienți din lotul A și 24 pacienți din lotul B (figura 8). Din punct de vedere statistic prezența asocierii între componenta in situ cu cea invazivă la nivelul tumorii primare se asociază cu un risc relativ de 2,17 mai mare de a avea margini invadate față de pacientele ce nu prezintă această asociere ($p = 0.0064$). Această asociere având puternică semnificație statistică, evidențiind această asociere ca factor de risc de margini pozitive în lotul nostru.

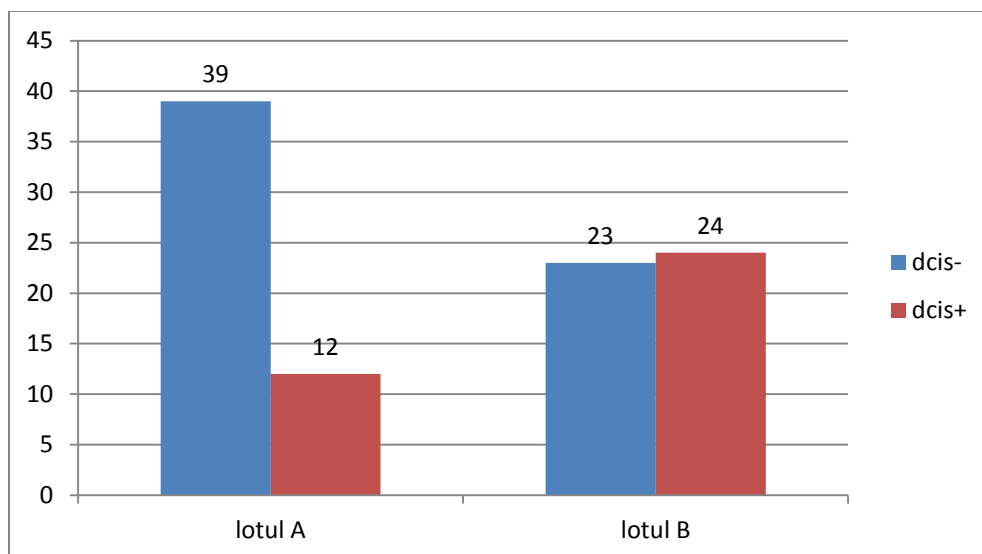


Figura 8 Distribuția în cele două loturi a pacienților cu neoplasm invaziv și a celor ce au prezentat componenta in situ supraadaugată

Ultimul parametru studiat în lotul nostru a fost distanța între tumora principală și tranșele de excizie. Mare parte a chirurgilor consideră că în tratamentul conservator al neoplasmului mamar aceasta trebuie să fie de minim 1 cm.

Deși la toate pacientele dezideratul a fost de a efectua excizia la minim 10 mm de tumora principală, acest lucru nu s-a realizat în totalitate, în plus la unele paciente distanța a depășit 20mm. Această ultimă valoare, deși benefică din punct de vedere oncologic, are repercusiuni asupra rezultatului cosmetic al intervenției.

Revenind la distanțele obținute, în cadrul lotului nostru de paciente de 98 paciente inițial au fost obținute cinci tranșe pentru fiecare, rezultând un total de 490, ce ulterior au fost evaluate. Dintre acestea, 62, au avut dimensiuni mai mici de 1cm, 12,65%, fiind distribuite în lotul A, cu 23 din totalul acestuia de 255 tranșe 9,01%, și 39 din 235 tranșe ale lotului B 16,59% (figura 9). Statistic, prin testul de comparare a proporțiilor, rezultă o diferență de 7,59% mai mare în lotul B ($p < 0,01$). De asemenea, un risc relativ de 1,84 mai mare de apariție a tranșei invadate în cazul distanței mai mici de 1cm ($p < 0,014$). Rezultă o corelație cu semnificație statistică între distanța de la tumora principală la tranșa de excizie și statusul său histologic.

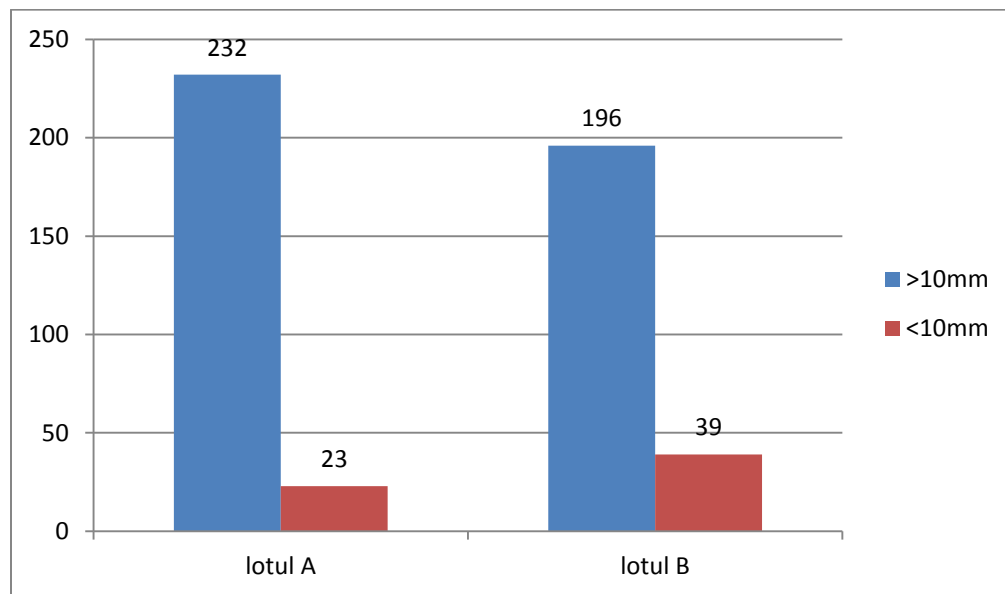


Figura 9 comparație între cele doua loturi in funcție de distanța între tumora și tranșa de rezecție

Dacă luăm în calcul asocierea dintre fiecare pacientă și distanțele de excizie ale sale, ținând cont de faptul că la o singură pacientă putem avea mai multe tranșe la distanțe mai mici de 1cm, atunci, pe loturile noastre am avut următoarea distribuție: în lotul A, 14 dintre cele 51 paciente au avut margini sub 1cm 27,45%, în timp ce în lotul B, 27 din cele 47 au avut distanța între marginea de excizie și tumora sub 1 cm 57,44% (figura 10). Analiza statistică a acestor date arată un risc relativ de 2,09 de a avea margini invadate la pacientele cu tranșe la mai puțin de 1cm ($p < 0,005$). Acest rezultat are semnificație statistică, arătând o corelație între pacientele la care distanța obținută în urma rezecției între tumoră și tranșa este mai mică de 1cm și riscul de reexcizie în rândul acestora.

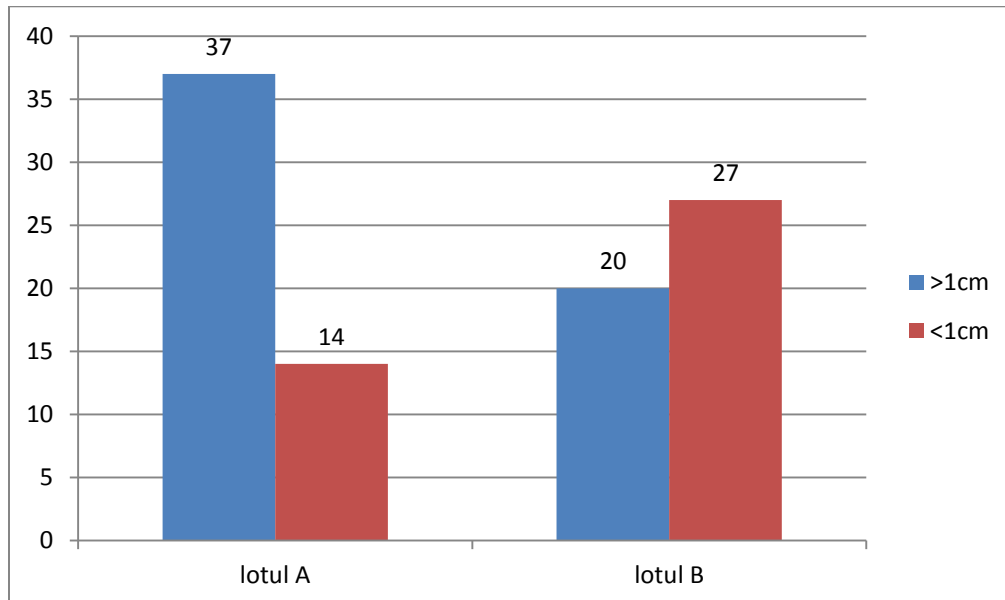


Figura 10 Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de distanța de excizie

Concluzii

Din punct de vedere al vârstei pacientelor incluse în lotul nostru, nu s-au înregistrat deviații față de datele din literatură, având două decade cu o frecvență mai mare a neoplasmului mamar, 51-61 de ani, respectiv 71-80 de ani.

Vârsta pacientelor nu a reprezentat un factor de indicație sau contraindicație a tratamentului conservator și nu am descoperit în lotul nostru o corelație cu semnificație statistică între aceasta și prezența marginilor invadate și consecutiv cu indicația de reexcizie.

În ceea ce privește localizarea tumorii principale, în unul dintre cadranele sânelui, majoritatea pacientelor având tumori dispuse la nivelul celui supero-extern, în ordinea frecvenței a urmat localizarea la nivelul a două cadrane. Rezultatele nu au arătat o diferență semnificativ statistică în apariția marginilor invadate între tumorile ce cuprind un cadran față de cele care se extind la două cadrane.

Dimensiunea tumorii principale, în limitele studiului, deoarece vorbim de un lot selecționat, a fost studiată în vederea evidențierii unei eventuale corelații între aceasta și prezența marginilor invadate. În studiul nostru nu am observat această corelație, nu au existat diferențe semnificativ statistice între cele două loturi pe baza acestui parametru.

Referitor la tipul histologic al tumorii, 54 din cele 98 de paciente din lotul nostru au prezentat un singur tip, restul prezentând asocieri de două sau mai multe. Dintre acestea, asocierea componentei in situ, întâlnită la 36 paciente, cu cea invazivă indiferent de tipul acesteia din urmă, s-a asociat cu creșterea riscului de prezență a tranșelor invadate.

Ultimul parametru luat în calcul a fost reprezentat de distanța între tumora principală și tranșele de excizie. Și în cazul acesta, în lotul studiat, am descoperit o corelație cu semnificație statistică între distanța mai mică de 1cm și prezența marginilor invadate. Dacă distanța mică influențează rezultatul oncologic al intervenției, o distanță mare influențează rezultatul cosmetic al intervenției fără să aducă beneficii suplimentare.

Discuții

În lotul nostru vârsta pacientelor a variat între 32 și 82 de ani, cu o vârstă medie de 59,86 de ani, având o dispoziție cu precădere în decadele VI și VIII de viață, respectiv 51-60 de ani și 71-80 de ani. Raportat la incidența în funcție de vârstă a cancerului mamar în populația generală, valorile din lotul nostru se corelează cu vârsta sa medie de diagnosticare. Pe baza acestor date putem spune că lotul nostru a fost reprezentativ pentru distribuția neoplasmului de sân în funcție de vârstă, în populația generală.

În ceea ce privește stadiul leziunii în momentul diagnosticului, atât în lotul nostru, tratat conservator cât și în alte loturi cu același tratament din țara noastră, cât și al numărului total de neoplasme mamare există o mare diferență față de țările occidentale.

O mare parte din pacientele române fiind diagnosticate în stadiul III sau IV de boală, după unii autori 2/3 din cancerele de sân din Romania aparțin acestor stadii. Stadiul de boala este unul din criteriile de selecție al tratamentului conservator, așa putem explica și frecvența scăzută a acestui tip de tratament la noi în țară. În clinica noastră, pe o perioadă de 4 ani, din cele 452 paciente diagnosticate cu această formă de neoplazie, doar 98 au avut indicație de tratament conservator, reprezentând 21,7%. Aceeași frecvență de efectuare a terapiei conservatoare o întâlnim și în alt studiu de la noi din țară, efectuat în perioada 2006-2012 în Clinica Chirurgie I a Institutului Oncologic Fundeni. Din lotul studiat de aceștia, ce a cuprins 2256 paciente cu cancer de sân, 497 au suferit o intervenție conservatoare, ceea ce reprezintă 22.03%. Spre deosebire de loturile din București, un studiu efectuat în Clinica Chirurgie a Spitalului C.F. Craiova pe o perioadă de 16 ani, între 1995 și 2010, a arătat că aproape jumătate din pacientele tratate pentru această patologie au primit tratament conservator, 303 din totalul de 673 cazuri, rata de efectuare apropiată cu cea de efectuare a acestui tip de tratament în țările din Vest, 64,5% în Statele Unite respectiv 58% în Anglia.

Aceste rate de tratament conservator diferă mult față de rata de efectuare din clinica noastră cât și cea de la IOB, ce se situează undeva la 22%, explicația fiind dată de stadiul în care neoplasmul mamar se diagnostichează în țara noastră.

Aceste date subliniază importanța screeningului mamografic în descoperirea leziunilor suspecte la sân, metoda ce nu se aplică la noi în țară ca un protocol standard. De aici reiese numărul mare de paciente cu stadii avansate din țara noastră, și care în general sunt diagnosticate cu leziuni palpabile la nivelul sânelui.

Nu există nici un dubiu în momentul actual în literatură, între corelația dintre stadiul cancerului de sân, sau altor forme de cancer și supraviețuirea acestei maladii. Lipsa unui program de screening în țara noastră afectează atât supraviețuirea pacientelor diagnosticate cu această boală, dar și sistemul sanitar.

Stadiile avansate necesită tratament adjuvant și neoadjuvant, tratamente ce sunt asociate de complicații ale sănătății fizice și psihice ale pacientelor, de asemenea tratamentul în totalitate implică costuri mai mari. Nu în ultimul rând această situație se răsfrânge și asupra tratamentului conservator al neoplasmului mamar, scăzând rata sa de efectuare.

În plus, așa cum reiese și din studiul nostru, e posibil ca această indicație operatorie să nu poată fi realizată și practic, datorită imposibilității de a obține margini libere, acest lucru s-a întâmplat la 22 paciente din lotul nostru.

Prezența marginilor de rezecție invadate se asociază cu recăderea locală a neoplaziei, chiar cu ajutorul dat de tratamentul radioterapic postoperator, această situație impunând reintervenția cu scopul de a obține tranșe libere.

O evaluare a literaturii sub acest aspect, arată o rata de reintervenție după tratamentul conservator între 20% mergând până aproape de 70%. Dintre factorii corelați cu recidivă locală, prezența marginilor invadate este unul principal, dar care în același timp poate fi modulată chirurgical, spre deosebire de alții cum ar fi vârsta pacientei sau factorii hormonalii.

În cazul unor tranșe negative riscul de recidivă locală la 5 ani, cu efectuarea radioterapiei este de 2-7%, și crește semnificativ în aceleași condiții de tratament, dar în cazul unor tranșe invadate până la 22%. Modalitatea de modificare a acestui parametru este dată de recupa intraoperatorie sau de reexcizia în cadrul unei intervenții ulterioare.

Însă, varianta de preferat este prima dintre cele două de mai sus, în acest mod se evită supunerea pacientei riscurilor anestezico-chirurgicale, precum și întârzierea radioterapiei. Însă,

pentru efectuarea acesteia este necesară cunoașterea statusului histologic al tranșelor, cu scopul de a efectua recupa când aceasta se impune și de a evita recupele din tranșe libere, ce au ca efect scăderea calității cosmetice a intervenției.

În cadrul lotului nostru, pentru evaluarea histologică a tranșelor am ales examenul extemporaneu intraoperator. Concordanța dintre acesta și examenul final la parafină s-a realizat în 92 din cele 98 de cazuri, rezultând o acuratețe de 93,87. Rata inițială ce s-ar fi obținut de 47,95 % se încadrează în datele din literatură în privința reexciziei după tratamentul conservator al neoplasmului mamar. În urma acestuia, în lotul nostru rata de reexcizie s-a redus de la un posibil 47,95% la 5,1%.

În literatură și alte studii au arătat o reducere a acestei rate ca urmare a efectuării intraoperatorii a acestui examen.

Jorns în studiul său a arătat o scădere a acesteia de la 48,9% în cazul în care s-a efectuat lumpectomie fără examen extemporaneu, la 14,9% când acesta a fost folosit intraoperator pentru evaluarea marginilor. Pe lângă această considerație de natură oncologică în studiul său a arătat și o scădere, în cazul folosirii examenului la gheață, a ratei de excizie a marginilor libere suspecte macroscopic de a fi invadate, dar neconfirmate histologic cu 34%.

Un alt studiu ce a folosit aceeași metoda de evaluare a tranșelor în urma tratamentului conservator al neoplasmului mamar, pe un lot de 138 paciente a avut ca rezultat o rata de reexcizie de 2,5%. De asemenea, o scădere a ratei de reintervenție de la 27% la 9,8% s-a înregistrat pe un lot de 122 paciente tratate conservator și la care examenul extemporaneu s-a efectuat intraoperator.

Pe lângă efectul de reducere a ratei de reexcizie, un alt studiu a evaluat și impactul economic al folosirii acestui examen în cadrul tratamentului conservator. Concluzia lor fiind că, această evaluare reduce costurile de tratament conservator al neoplasmului mamar, în special dacă s-ar efectua în loturile cu o rată de reexcizie mai mare de 26% și care nu o folosesc.

Toate aceste date susțin efectuarea examenului extemporaneu intraoperator în cazul tratamentului conservator al neoplasmului de sân, dar există practicieni ce susțin că acesta nu

trebuie efectuat de rutină și că efortul de a reduce rata de reexcizie trebuie îndreptat către factorii histologici și moleculari ai acestei leziuni.

De asemenea, există o dispută datorată timpului suplimentar adăugat intervenției chirurgicale, ca urmare a evaluării de către anatomopatolog a pieselor excizate. Pe lângă timpul necesar efectuării acestui examen, opoziții acestei metode argumentează opinia lor prin anumite dificultăți tehnice ale acesteia în special pe dificultatea efectuării sale pe țesut adipos, dar și pe faptul că nu se realizează o evaluare a întregii tranșe de rezecție.

În Clinica Chirurgie Generală Colțea, se efectuează standard, la toate pacientele cu cancer de sân tratate conservator, examen extemporaneu din marginile de rezecție. Pe lângă o rata de reexcizie mică rezultată în urma aplicării acestei metode, mai beneficiem și de un rezultat histologic al tumorii primitive, ce ne ajută în stabilirea conduitei terapeutice. Nu am întâlnit dificultăți de ordin tehnic în efectuarea examenului extemporaneu din tranșele de excizie, dar suntem de acord că în cazul în care există un număr mare de intervenții conservatoare pentru neoplasm mamar pe zi, crește presiunea pe laboratorul de anatomie patologică cu posibilitatea apariției rezultatelor fals-negative sau fals-pozitive.

Din aceste motive indiferent de tehnicile de evaluare aplicate, ar fi de dorit ca acestea să fie efectuate cazurilor ce prezintă risc de margini invadate la examenul final. Însă în cadrul tratamentului conservator al cancerului de sân, până în momentul actual, nu s-au identificat cu exactitate acești factori.

În literatura am descoperit o serie de corelații între apariția marginilor invadate și o serie de factori ce țin de pacientă, tipul histologic al tumorii principale, dar și de intervenția chirurgicală ca atare. În lotul nostru, am evaluat existența acestor asocieri și de asemenea prin prisma acestora, fezabilitatea efectuării examenului extemporaneu intraoperator în cadrul tratamentului conservator.

Vârsta pacientelor este unul din acești factori, care, în anumite studii s-a corelat cu rata de apariție a marginilor invadate. Acestea au concluzionat că pacientele tinere au șanse mai mari de a prezenta margini invadate. Altele au arătat că rata de tranșe pozitive este independentă de vârstă. Nici în lotul nostru nu am descoperit o corelație între prezența marginilor invadate și vârsta pacientelor cu semnificație statistică, deși pacientele sub vârsta de 50 de ani au prezentat,

procentual, mai multe margini invadate. Concluzia rezultată din lotul nostru arată că vârsta pacientei nu este un factor de risc în apariția tranșelor pozitive.

Dimensiunea tumorii principale a fost de la începutul tratamentului conservator un subiect de dezbatere între practicieni, atât în influența acesteia asupra indicației acestei terapii, cât și în riscul de asociere a tranșelor invadate. Datele din literatură nu arată o corelație între dimensiunea tumorii și riscul de margini invadate, dar arată o corelație între acest parametru și recidiva locală în urma tratamentului conservator. În lotul nostru nu am observat o asociere între dimensiunea tumorii și prezența tranșelor invadate

Un alt parametru studiat în lotul nostru a fost localizarea tumorii în raport cu cadranele sânelui, datele noastre s-au corelat cu cele din literatură, în ceea ce privește predispoziția neoplasmului mamar de a se dezvolta în cadranul supero-extern. În studiul nostru, nu am remarcat o diferență semnificativ statistică între localizarea tumorii la un singur cadran și când acesta a fost extinsă la două cadrane.

Caracterul histologic al tumorii principale în lotul nostru a fost un factor asociat cu riscul de tranșe invadate. În special asocierea componentei invazive cu cea in situ, s-a corelat cu creșterea riscului relativ de margini pozitive.

În literatura, frecvența cu care aceasta apare pe loturile studiate variază între 5,2% și 53%, și de asemenea a reprezentat un factor de risc al reexciziei după tratamentul conservator. Prezența acesteia a dus la creșterea ratei de reexcizie de la 12-18% când cele două componente nu au fost asociate, la 29-32% în cazul în care cele două au fost descoperite în cadrul aceleiași leziuni. O altă problemă a acestei condiții este dată de faptul că diagnosticul ei este pus de cele mai multe ori la examenul final al piesei excizate, spre deosebire de rezultatul preoperator al puncției biopsie. Acest din urmă examen are o sensibilitate scăzută în detecția formelor in situ, chiar în cazul în care se prezintă ca formă solitară a tumorilor mamare, de 65% față de 92% întâlnită în cazul formelor invazive. În final, putem spune că tratamentul conservator al unui carcinom in situ se complică în cazul asocierii unei componente invazive, cât și tratamentul unui carcinom invaziv ce prezintă o componentă in situ.

Ultimul parametru studiat în lotul nostru, a fost distanța între tumoră și tranșele de rezecție. Aceasta este și parametrul asupra căruia chirurgul poate interveni activ în cursul

operației. Literatura de specialitate prezintă diferite valori ale acesteia în cadrul intervenției conservatoare a neoplasmului mamar, majoritatea practicienilor optând pentru o distanță de peste 1 cm, atât în cazul carcinoamelor in situ cât și în cazul celor invazive. Este parametrul care dictează variațiile volumului piesei excizate și împreună cu dimensiunile tumorii primare, determină volumul total al piesei de excizie. Astfel, acest parametru trebuie introdus în ecuație alături de dimensiunea leziunii principale în cadrul indicației de tratament conservator.

În lotul nostru am observat o corelație semnificativ statistică între distanța mai mică de 1 cm și prezența marginilor invadate. De asemenea, dacă ne raportăm la distanțele medii ale fiecărei tranșe în lotul A și B, observăm că nu există variații mari între acestea. Dar, în lotul B am avut mai multe tranșe cu valori sub 1 cm, de aici rezultă ca au fost și tranșe cu valori mult mai mari de 1cm în acest lot. Concluzia în acest sens este că în lotul B a existat o tendință de excizie excentrică a tumorii, lucru ce vine a demonstra dificultatea de a menține excizia în limitele propuse inițial

În patologia cancerului de sân sunt unii factori cuantificabili în funcție de care se poate ghida planul terapeutic, dar sunt și alții pe care nu îi putem determina înaintea tratamentului chirurgical și care au un puternic impact asupra morbidității și mortalității cancerului de sân tratat conservator. Pe de altă parte, progresele tratamentului oncologic pot interveni în a șterge unele erori ale tratamentului chirurgical, dar noi ca și chirurghi nu trebuie să ne bazăm pe acesta, să nu considerăm tratamentul oncologic unul suplimentar și să reușim în chirurgia oncologică, indiferent de patologia căruia i se adresează, o excizie completă a leziunii primare. Nu este târziu în cadrul tratamentului conservator ca planul terapeutic să sufere schimbări în sala de operație, dar, pentru acest lucru avem nevoie de examene concrete și corecte, cel extemporaneu fiind unul pe care ne putem baza.