

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Strategia terapeutică în cancerul mamar în funcție de caracteristicile
histologice și imunohistochimice**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BURCOȘ TRAEAN

Student- doctorand:

VINTEA RALUCA ALEXANDRA

ANUL 2018

Cuprins

Introducere	7
Capitolul I- Stadiul actual al cunoașterii	9
1.1. Noțiuni de anatomie	9
1.1.1. Glanda mamară.....	9
1.1.2. Regiunea axilară	12
1.2. Tipurile histologice de neoplasm mamar	14
1.2.1. Cancerul mamar non invaziv	14
1.2.2. Cancerul mamar invaziv	16
1.2.2.1. Carcinomul ductal infiltrativ	16
1.2.2.2. Carcinomul lobular invaziv	16
1.3. Factori de prognostic și factori de predicție în cancerul de sân	17
1.3.1. Factori de prognostic	17
1.3.2. Factori de predicție	26
1.4. Markerii de proliferare	26
1.4.1 Ki67.....	26
1.4.2. Sistemul activator al plasminogenului (uPA) și inhibitorul activatorului plasminogenului 1 (PAI1)	27
1.4.3. Domeniul extracelular al HER2	28
1.4.4. Celulele tumorale diseminate și circulante (CTC, CDC).....	28
1.5. Clasificarea TNM a cancerului de sân	29
1.6. Clasificarea moleculară a cancerului de sân	33
1.6.1 Tipul luminal.....	34
1.6.2. Tipul HER2 amplificat	35
1.6.3. Tipul triplu negativ.....	36
1.7. Clasificarea imagistică a cancerului mamar	36
1.8. Analiza genică și tratamentul personalizat	37
Capitolul II- Modalități terapeutice în cancerul de sân	38
2.1. Tratamentul chirurgical în cancerul de sân	38
2.1.1. Chirurgia conservatoare în cancerul de sân.....	38
2.1.2. Mastectomia	41
2.1.3. Ganglionii axilari.....	46
2.2. Radioterapia în cancerul de sân	51

2.2.1. Radioterapia la nivelul întregului sân (whole breast radiation therapy- WBRT)	52
2.2.2. Iradiere accelerată parțială a sânului (APBI)	53
2.2.3. Radioterapia la nivelul toracelui	54
2.2.4. Radioterapia regională	54
2.2.5. Complicațiile radioterapiei	56
2.3. Chimioterapia în cancerul de sân	56
2.4. Tratamentul endocrin	58
2.4.1. Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM)	60
2.4.2. Down- regulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERD)	62
2.4.3. Inhibitorii de aromatază (IA)	62
2.5. Tratamentul anti HER2	64
Capitolul III- Contribuții personale	66
3.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice	66
3.2. Metodologia generală a cercetării	67
3.3. Materiale și metodă	69
3.4. Rezultate	73
3.4.1. Caracteristicile eșantionului	73
3.4.2. Dependența dimensiunii tumorale (obținută în urma rezultatului HP) de analizele sangvine (leucocite, VSH, CEA, CA 15-3, transaminaze, hemoglobină)	111
3.4.3. Dependențe între gradul de afectare al ganglionilor (obținut în urma rezultatului HP) și valorile analizelor de sânge din momentul internării (leucocite, VSH, CEA, CA 15-3, transaminaze, hemoglobină)	119
3.4.4. Dependențe între gradul tumoral și valorile analizelor sangvine din momentul internării (leucocite, VSH, CEA, CA 15-3, transaminaze, hemoglobină)	127
3.4.5. Dependențe între caracteristicile HP și IHC obținute la puncție biopsie și rezultatul HP postoperator	134
3.4.6. Corelații între rezultatul HP și IHC și investigații imagistice	137
3.4.7. Dependențe între tipul molecular și gradul tumoral și valorile markerilor	148
3.4.8. Dependența Ki-67 de markerii tumorali, grad tumoral și numărul de nașteri	152
3.4.9. Variația dimensiunilor tumorale (investigațiile imagistice și rezultat HP) în funcție de tratamentul neoadjuvant	155
3.4.10. Evaluarea pacientelor la sfârșitul perioadei de urmărire	160
3.5. Discuții	177
3.5.1. Caracteristici generale ale eșantionului	177
3.5.2. Rezultat HP	177
3.5.3. Clase moleculare	179

3.5.4. Tratament hormonal	179
3.5.5. Dependența caracteristicilor tumorale de variabilele pacientelor sau de investigațiile imagistice.....	179
3.5.6. Răspunsul la tratament neoadjuvant.....	181
3.5.7. Evaluarea la sfârșitul perioadei de urmărire.....	181
3.6. Concluzii	184
Concluzii finale și contribuții personale.....	185
Bibliografie.....	187
Anexe	212

La nivel global, cancerul de sân reprezintă cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la femeii precum și principala cauză de deces prin cancer la această categorie de pacienți. Importanța problemei apare din faptul că în stadiile incipiente ale bolii, simptomatologia este minimă, atât durerea cât și disconfortul de la nivel mamar nefiind caracteristice. Cel mai frecvent, cancerul de sân este diagnosticat în urma unei mamografii sau a unei ecografii, efectuate de rutină.

De aici apare importanța programelor de screening capabile să stabilească diagnosticul încă din stadiile incipiente, asimptomatice. Mamografia reprezintă principala metodă imagistică folosită în screening. În țările dezvoltate, screening-ul eficient a dus la diagnosticarea cazurilor în stadii cât mai precoce, lucru ce a dus la scăderea recurențelor și a metastazelor precum și la creșterea supraviețuirii.

În România incidența bolii este în continuă creștere, iar rata de deces prin acest tip de cancer nu a scăzut, neoplasmul mamar fiind o adevărată problemă de sănătate publică. Programele de screening din țară nu sunt foarte bine puse la punct, atât din lipsa echipamentului și a personalului necesar disponibil uniform, pe toată suprafața țării, precum și din cauza lipsei de educație medicală, manifestată prin teama de medic, de diagnostic și încă susținerea ideii că bolile în general necesită un tratament cât mai naturist. De aceea este importantă introducerea unor programe corecte de screening, disponibile populației, care, chiar dacă nu influențează în mod spectaculos incidența bolii, vor ajuta categoric la scăderea mortalității și creșterea calității vieții acestor pacienți.

Scopul principal al studiului a fost reprezentat de identificarea unor caracteristici clinice și biologice ale pacientelor care ar putea prezice caracteristicile histologice și IHC, înainte de identificarea acestora prin examen histopatologic direct. Pornind de la aceste caracteristici, există vreo posibilitate de adaptare a tratamentului oncologic astfel încât pacientele care vor fi încadrate în clasa cu risc crescut, să beneficieze mai precoce de un tratament mai agresiv?

Obiectivul secundar a fost sublinierea importanței caracterelor histologice și imunohistochimice ale tumorii, în controlul bolii, atât local cât și la distanță, fiind evidențiat prin vindecarea în stadiile incipiente și prelungirea supraviețuirii și o bună calitate a vieții în stadiile local avansate.

Acest studiu doctoral își dorește să precizeze protocoale terapeutice clare și diferențiate specific și adaptate ultimilor tendințe în materie de diagnostic și tratament pentru cancerul mamar.

Având în vedere caracterul multidisciplinar al temei studiate, pacientele au fost evaluate în funcție de evoluția post tratament chirurgical, din perspectiva caracterelor histopatologice ale tumorii, precum și din prisma tratamentului sistemic (chimioterapie, tratament endocrin, tratament anti HER2 etc) și radioterapic. Durata medie de urmărire a fost de aproximativ 2 ani, pacientele care au intrat în studiu în anul 2015 fiind urmărite pe perioada cea mai scurtă de timp, respectiv până în martie 2017.

Teza este formată din 2 părți: partea generală și partea specială. În partea generală sunt descrise caracteristicile cancerului mamar și metodele de tratament. Astfel, în primul capitol sunt descrise noțiunile de anatomie despre glanda mamară și regiunea axilară, foarte importante pentru conduita medico- chirurgicală în această boală. Teza se continuă cu descrierea principalelor tipuri histopatologice de carcinoame mamare și ulterior cu evidențierea principalilor factori de prognostic și predicție pentru această patologie, a markerilor de proliferare precum și diverse clasificări folosite în clinică. Următorul capitol descrie metodele de tratament din neoplasmul mamar. Sunt evidențiate atât beneficiile cât și riscurile fiecărui tratament în parte, împreună cu reacțiile adverse și complicațiile posibile, acesta evidențind caracterul multidisciplinar al bolii.

Partea a 2-a a lucrării descrie studiul doctoral și reprezintă și motivul acestei teze de doctorat. Pentru realizarea tezei, lotul de studiu a inclus 149 de paciente internate în perioada ianuarie 2012-decembrie 2015, în Secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic Colțea din București pentru neoplasm mamar, în vederea intervenției chirurgicale. Studiul a fost de atât de tip prospectiv, perioada de urmărire fiind ianuarie 2014-decembrie 2015, cât și de tip retrospectiv, perioada de urmărire fiind ianuarie 2012-decembrie 2013.

Ipoteza de lucru și obiective specifice

Ideea studiului a pornit de la faptul că în România screeningul pentru cancer mamar nu este suficient de eficient, în multe zone nepunându-se nici măcar problema de screening, deoarece acesta nu există. Incidența bolii este foarte ridicată în țara noastră, iar mortalitatea prin cancer mamar ocupă încă primul loc în Europa. De aceea, până la introducerea unui program eficient de screening, tratamentul multimodal rămâne piatra de temelie în lupta cu această boală. În România sunt foarte multe centre oncologice unde tratamentul cancerului mamar este în conformitate cu ghidurile internaționale de tratament, iar unul dintre acestea este și în cadrul Secției de Chirurgie din Spitalul Clinic Colțea. În funcție de caracterele

histopatologice și imunohistochimice ale tumorii se stabilește conduita terapeutică optimă pentru fiecare caz în parte, astfel încât beneficiul pentru fiecare pacient să fie maximal (absența recurențelor, supraviețuirea ridicată și calitate ridicată a vieții)

Scopul principal al studiului a fost reprezentat de identificarea unor caracteristici clinice și biologice ale pacientelor care ar putea prezice caracteristicile histologice și IHC, înainte de identificarea acestora prin examen histopatologic direct. Pornind de la aceste caracteristici, există vreo posibilitate de adaptare a tratamentului oncologic astfel încât pacientele care vor fi încadrate în clasa cu risc crescut, să beneficieze mai precoce de un tratament mai agresiv?

Obiectivul secundar a fost subliniera importanței caracterelor histologice și imunohistochimice ale tumorii, în controlul bolii, atât local cât și la distanță, obiectivele principale fiind vindecarea în stadiile incipiente și prelungirea supraviețuirii și o bună calitate a vieții în stadiile local avansate.

Acest studiu doctoral își dorește să precizeze protocoalele terapeutice clare și diferențiate specific și adaptate ultimilor tendințe în materie de diagnostic și tratament pentru cancerul mamar.

Metodologia generală a cercetării

În cadrul acestei lucrări s-au folosit o serie de metode statistice specifice pentru evidențierea caracteristicilor datelor și a dependențelor dintre ele. În funcție de specificul seriilor precum și de obiectivele studiului s-au creat reprezentări grafice ale datelor, descrieri descriptive ale anumitor serii precum și analize de corelație cu ajutorul tabelelor sau a ecuațiilor de regresie. Pentru anumite reprezentări grafice și tabele s-a folosit software-ul Microsoft Excel 2013, iar pentru statisticile descriptive și ecuațiile de regresie s-a folosit software-ul Eviews 7.

Materiale și metode

Pentru realizarea tezei de doctorat, lotul de studiu a inclus 149 de paciente internate în perioada ianuarie 2012-decembrie 2015, în Secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic Colțea din București pentru neoplasm mamar, în vederea intervenției chirurgicale.

Studiul a fost de atât de tip prospectiv, perioada de urmărire fiind ianuarie 2014-decembrie 2015, cât și de tip retrospectiv, perioada de urmărire fiind ianuarie 2012-decembrie 2013. Datele au fost obținute fie prin anamneză, cât și consultând fișele de observație ale pacienților, după obținerea avizului Comisiei de Etică a Spitalului, în conformitate cu Declarația de la Helsinki din 1975 și cu legislația națională. Numărul total de pacienți a fost 319, însă aplicând criteriile de excludere s-a ajuns la 149 pacienți.

Studiul a inclus pacienți atât din mediul urban, cât și din mediul rural, din diferite categorii de vârstă, cu statut socio-economic și etnii diferite.

Studiul a respectat atât anonimatul, cât și protecția datelor cu caracter personal ale pacienților.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Pacienți internate în clinică cu diagnosticul de neoplasm mamar în vederea tratamentului chirurgical
- Pacienți cu neoplasm mamar în stadiile I, II, III.

Criteriile de excludere au fost:

- Pacienți cu neoplasm mamar stadiu IV (au fost excluse astfel 21 pacienți din studiu)
- Pacienți cu carcinom mamar in situ (a fost exclusă 1 pacientă)
- Pacienți cu alte boli grave asociate, capabile să influențeze prognosticul vital (au fost excluse 25 de pacienți).
- Pacienți cu alte neoplasme concomitente sau în antecedente
- Pacienți cu antecedente de neoplasm mamar (au fost excluse 5 pacienți)
- Pacienții pentru care nu am avut suficiente date medicale

Datele analizate au fost:

- Date obținute în urma examenului clinic general și local (sân și axilă)- s-a notat stadiul clinic al tumorii
- Analize de laborator (valori ale hemoglobinei, leucocitelor, AST, ALT, VSH, markerilor tumorali (CA 15-3, CEA)). Au fost menționate valorile din foaia de observație din momentul intervenției chirurgicale și în studiul nostru sunt variabile numerice. Valoarea prag a fost aceeași cu cea stabilită de laboratorul spitalului. Astfel valorile normale au fost: hemoglobină - 11-16,5 g/dl; leucocite- $4-9 \times 10^3/\mu\text{L}$; AST – 6-32 U/L, ALT – 5-31 U/L; CA 15-3 <31 u/ml; CEA < 3 ng/ml; VSH – 2-14 mm/oră.

- Investigații imagistice (mamografie, ecografie, RMN, CT, scintigrafie, pet- CT). Au fost consemnate aspectele imagistice (dezorganizări arhitecturale, formațiuni tumorale, modificări de contur, prezența vascularizației la examinarea Doppler, aspectul ganglionilor). S-a consemnat valoarea maximă a formațiunii tumorale, precum și numărul tumorilor în cazul de multicentricitate.
- Puncția biopsie- s-a consemnat tipul histopatologic de tumoră malignă
- Puncția aspirativă cu ac fin- a fost notată prezența și tipul celulelor (maligne/benigne)
- Aspectul intraoperator al tumorii. S-a ținut cont de numărul formațiunilor tumorale, de dimensiunea tumorii, de prezența ganglionilor axilari, precum și de dimensiunile acestora
- Rezultatul histopatologic (atât extemporaneu, cât și la parafină)- au fost notate tipul histologic al tumorii, dimensiunile, prezența invaziei tumorale limfovasculară și perineurală, în țesutul adipos peritumoral, în derm, în mamelon, în marginile de siguranță, scorul histologic. S-a consemnat numărul total al ganglionilor axilari extrași, precum și numărul ganglionilor invadați, dacă a fost depășită capsula. În final s-a notat stadiul histopatologic.
- Rezultatul imunohistochimic- au fost notate prezența receptorilor hormonali (ER, PR) și HER 2 exprimată în procente, prezența cadherinei-E, valoarea ki-67 și clasa moleculară.
- Din rezultatele aduse de pacientă, atât în momentul operației, cât și în perioada de urmărire, s-a consemnat dacă pacienta a beneficiat de tratament neoadjuvant sau adjuvant, dacă a beneficiat de chimioterapie, radioterapie, tratament hormonal, anti HER2 sau de alte intervenții chirurgicale.

Rezultate

Lotul studiat a fost analizat inițial din punct de vedere al caracteristicilor generale (vârstă, mediul de proveniență, stadiul bolii în momentul diagnosticului, evaluare imagistică, caractere paraclinice, histopatologice și imunohistochimice, tratament și evoluție). Am analizat posibile corelații între dimensiunile tumorale și valorile analizelor de sânge, între rezultatul histopatologic, imunohistochimic și investigațiile imagistice, valorile markerilor,

analize sangvine uzuale, precum și dacă pentru lotul studiat există vreun răspuns la tratamentul neoadjuvant.

Discuții

Au fost analizați mai mulți parametrii clinici și paraclinici (vârsta, păstrarea funcției ovariene, stadiul bolii în momentul diagnosticului, valorile analizelor sangvine, caracteristicile imagistice) și am încercat să stabilesc diferite dependențe între aceștia și caracteristicile histopatologice și imunohistochimice ale tumorii. De asemenea, am încercat să stabilesc dacă există vreo dependență între toate aceste caracteristici (clinice, paraclinice, HP și IHC) și evoluția și rezultatul la finalul perioadei de urmărire. Parametrii urmăriți au fost statusul vital, prezența recidivelor, a metastazelor, precum și valorile markerilor tumorali.

Tratamentul neoplasmului mamar presupune o abordare multidisciplinară și complexă, obiectivele fiind obținerea vindecării în stadii incipiente, prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții în stadiile avansate. Ținând cont de caracteristicile pacientelor precum și parametrii tumorali, acestea fiind raportate la multiplele metode de tratament, se pot obține rezultate favorabile, chiar și în acele cazuri unde diagnosticul nu a fost pus în stadii incipiente.

1. Caracteristici generale ale eșantionului

Cancerul mamar este o boală care afectează în special femeile peste 40 ani (1), așa cum este raportat și în literatura de specialitate. În cazul studiului nostru, 94% dintre paciente au avut peste 40 ani, majoritatea fiind în intervalul 60-70 ani (30%), următorul interval fiind 50-60 ani (29%). Vârsta reprezintă unul dintre factorii de prognostic în această patologie, pacientele tinere având un prognostic mai rezervat (2,3). Din acest punct de vedere putem afirma că distribuția pacientelor incluse în studiu a fost una uniformă, fiind acoperite toate grupele de vârstă.

Se constată că majoritatea pacientelor (51%) au avut dimensiunea tumorală între 20 și 50 mm, corespunzător T2. Pacientele care au avut tumori peste 50 mm sunt reprezentate în proporție de 16%. Supraviețuirea pacientelor depinde atât de dimensiunile tumorii, cât și de

gradul de afectare ganglionară, ambele caracteristici fiind factori de prognostic independenți (4).

Majoritatea pacienților (65%) din studiu au beneficiat de mastectomie radicală modificată tip Madden ca intervenție principală. Dacă se ține cont că 13% (procent adițional față de cifra anterioară) dintre pacienți au avut indicație inițială de BCT, însă din cauza imposibilității obținerii marginilor de rezecție negative, au fost și acestea tratate prin tratament radical, atunci putem afirma că procentul mastectomiilor este de 78. Conform stadializării clinice, doar 25,5% dintre pacienți au fost diagnosticate cu neoplasm mamar stadiu precoce (I, II A sau IIB- T2N1). Comparat cu literatura de specialitate, procentul mastectomiilor este foarte ridicat. Sunt centre oncologice unde rata intervențiilor conservatoare depășește 65% (5). Acest lucru demonstrează că pentru majoritatea pacienților din eșantionul nostru de pacienți, stadializarea inițială a fost de neoplasm mamar avansat.

2. Rezultat HP

Ținând cont de clasificarea histologică, 68% dintre pacienți au fost diagnosticate cu carcinom ductal invaziv, 7% cu carcinom lobular invaziv și 15% cu carcinom mixt (lobular și ductal). Datele din literatura de specialitate raportează un procent de 70-80% pentru carcinomul invaziv ductal și 5-10% pentru cel lobular (6).

Așa cum recomandă și ghidurile internaționale de tratament, prezența celulelor tumorale la nivelul marginilor de rezecție impune totalizarea intervenției (7). În cazul studiului, 11% dintre pacienți au prezentat margini cu infiltrare tumorală și doar în 43% dintre acestea, intervenția principală a fost conservatoare. Pentru restul cazurilor, intervenția inițială a fost reprezentată de mastectomie radicală, conduita fiind astfel completată de tratamentul adjuvant.

Prezența invaziei limfovaskulare poate fi un factor prognostic, mai ales în cazul tumorilor de grad înalt (8). În cazul de față, 10% dintre pacienți au prezentat la rezultatul HP invazie limfovaskulară. Unele studii consideră invazia limfovaskulară o contraindicație pentru chirurgia conservatoare (mai ales pentru mastectomia cu conservare mamelonului) (9). Ținând cont de clasele moleculare, invazia limfovaskulară se asociază cu o supraviețuire globală și interval liber de boală mai reduse pentru cazurile luminal A și triplu negativ (10). Unii autori consideră invazia limfovaskulară ca fiind un factor independent de prognostic (10). Alte studii sugerează că invazia vasculară se asociază cu tumori HER2+ și de tip basal-

like, precum și cu alte caracteristici ale cancerelor agresive. De asemenea, acest aspect se întâlnește și în cancerele de interval.

Dintre pacientele tratate prin tratament conservator, în urma rezultatului histopatologic care a evidențiat infiltrare tumorală în marginile de rezeecție, s-a decis totalizarea, respectiv efectuarea mastectomiei în 37,5% din cazuri. Acest lucru este recomandat pentru controlul local al bolii, deoarece nici radioterapia, nici tratamentul adjuvant nu înlocuiesc intervenția chirurgicală de calitate (11). Prezența țesutului tumoral restant la nivelul marginilor de rezeecție este cel mai important factor asociat cu recurența bolii după BCT: femeile cu margini negative au risc scăzut de recurență, în timp ce pacientele cu margini pozitive post BCT au risc mai mare de reapariție a bolii (12–14).

3. Clase moleculare

Comparat cu literatura de specialitate, în studiul nostru majoritatea pacientelor au fost încadrate în tipul Luminal B (49%). Studiile raportează un procent de aproximativ 20 pentru această categorie de tumori, respectiv de 50 pentru tipul Luminal A (15).

Raportat la categoriile de vârstă, cele mai multe paciente sunt încadrate în tipul Luminal B, cea mai mare pondere fiind în intervalul 40-50 ani (70%) urmat de intervalul 30-40 ani (63%). Pentru vârstele extreme (sub 30 ani și peste 80 ani) se constată că toate pacientele sunt încadrate în clasa moleculară Triplu negativ. Conform datelor din literatură, pacientele cu neoplasm mamar triplu negativ, au un prognostic mai scăzut, prin biologia mai agresivă tumorală (16).

4. Tratament hormonal

Una dintre metodele de tratament adjuvant în cancerul de sân cu receptori hormonali pozitivi este reprezentat de tratamentul hormonal. Multiple studii au demonstrat că Tamoxifenul poate determina hiperplazie endometrială cu risc secundar de neoplasm de endometru. De aceea, se recomandă ca în cazurile tratate cu Tamoxifen, evaluarea endometrului să devină o rutină și valorile > 4 mm să fie investigate suplimentar (17). În cazul studiului nostru, au fost situații când grosimea endometrului a fost mai mare de 4 mm și s-a decis efectuarea histerectomiei.

Se recomandă ca femeile aflate în premenopauză în tratament cu Tamoxifen, care și-au definitivat viața de familie și nu mai doresc copii, să beneficieze de castrare chirurgicală (18,19). Eficiența este aceeași, însă efectele adverse ale Tamoxifenului devin practic absente (18,19). În studiul nostru, 11% dintre paciente au beneficiat de ovariectomie și 3% de

histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Operațiile au fost făcute în completarea tratamentului hormonal adjuvant. Ovariectomiile au fost de cele mai multe ori pe cale laparoscopică, iar acolo unde a fost și dorința pacientelor, s-a practicat și scoaterea uterului. Dependența caracteristicilor tumorale de variabilele pacientelor sau de investigațiile imagistice

Am încercat să văd dacă există vreo posibilitate de apreciere a anumitor caracteristici histopatologice și imunohistochimice (dimensiuni tumorale, gradul de invazie al ganglionilor axilari, gradul tumoral, tipul molecular, valoarea Ki-67) în funcție de constantele din sânge sau investigațiile imagistice. Acest lucru ar putea fi util deoarece se știe că atât dimensiunile tumorale cât și statusul ganglionilor axilari sunt importanți factori prognostici, iar un tratament mai agresiv de la început ar putea îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții. Pentru pacientele care nu au posibilitățile necesare pentru efectuarea unor teste de încadrare în clasa de risc, acești markeri ar putea fi folosiți ca substituenți ai acestor teste.

Astfel pornind de la valoarea hemoglobinei și a leucocitelor, sau chiar valorile anumitor markeri tumorali (CEA, CA 15-3), putem estima care este dimensiunea tumorală sau dacă sunt ganglioni axilari invadați. Ecuțiile obținute au semnificație statistică, ceea ce sugerează că există o anumită dependență între aceste caracteristici.

În literatura de specialitate, mai multe studii au analizat valorile markerilor tumorali (CEA, CA15-3, CA 125) raportate la clasele moleculare, dimensiunile tumorale sau chiar gradul de afectare al ganglionilor limfatici.

Un studiu din China efectuat în 2017 care a evaluat o posibilă corelație între markerii tumorali și anumite caracteristici tumorale a evidențiat că în cazul pacientelor cu neoplasm mamar, valorile markerilor au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupul control. În ciuda acestui rezultat, totuși valorile markerilor din ambele categorii de paciente au fost în mare parte mai mici decât valoarea maximă admisă (20).

Un alt studiu care a analizat valorile CEA și CA 15-3 în funcție de clasele moleculare, a evidențiat că valoarea CEA a fost semnificativ mai mare în cazul pacientelor încadrate în tipul HER, iar pentru CA15-3, valorile au fost mai ridicate în cazul pacientelor ER- (21). În studiul nostru, cea mai mare valoare a CEA s-a întâlnit în cazul pacientelor cu tumori luminal B (2,1ng/ml), iar cea mai mare valoare a CA 15-3 a fost în cazul pacientelor cu neoplasm mamar tip luminal B și triplu negativ (24,1 u/ml).

De asemenea, mai multe studii au evidențiat că valorile markerilor tumorali sunt mai mari, cu cât dimensiunea tumorii este mai mare (20). Și în studiul nostru, cele mai mari valori, atât pentru CEA, cât și pentru CA 15-3 au fost în cazul tumorilor mai mari de 50 mm.

Raportat la afectarea ganglionilor axilari, în studiul nostru valoarea CA 15-3 a fost aproximativ aceeași pentru ambele categorii de paciente (cu sau fără afectare ganglionară) (23,4 u/ml vs 23,15 u/ml). Pentru CEA, valoarea markerului a fost mai mare în cazul pacientelor cu afectare ganglionară (2,12 ng/ml vs 1,58ng/ml). În literatura de specialitate, diferențele între valorile markerilor în cazul pacientelor cu sau fără invazie ganglionară, sunt net mai ridicate în cazul afectării ganglionare (20).

Tipul molecular ar putea fi apreciat pornind de la caracteristicile imagistice. Dimensiunea tumorală, obținută atât prin ecografie cât și prin mamografie, ar putea prezice tipul molecular. În ultimii ani s-a pus accent foarte mult pe imagistică pentru prezicerea anumitor caracteristici tumorale (conturul, prezența microcalcificărilor, întărire posterioară) (22,23). Sunt multiple studii care sugerează că fiecare clasă moleculară are anumite caracteristici imagistice: de exemplu tipul triplu negativ se asociază cu tumoră bine delimitată, fără calcificări (23).

În ceea ce privește dimensiunea tumorală, nu am găsit studii care să analizeze acest aspect, respectiv dacă la o anumită dimensiune a tumorii (la examinarea imagistică), putem vorbi despre o anumită clasă moleculară. În studiul nostru am identificat o dependență mai puternică a tipului molecular de valoarea tumorii obținută la mamografie comparativ cu cea obținută prin ecografie. Scorul histologic ar putea fi apreciat pornind de la dimensiunile ecografice ale tumorii mamare. Tumorile de dimensiuni mari au de obicei un grad tumoral mai ridicat (24).

Investigațiile imagistice reprezintă un prim pas important în diagnosticul cancerului mamar, însă stabilirea cu exactitate a anumitor caracteristici tumorale este destul de dificilă, fiind necesare mai multe studii în vederea acestui aspect.

Am încercat să analizez dacă există vreo posibilitate de apreciere tumorală pornind de la rezultatul histopatologic obținut prin puncție biopsie (acolo unde s-a efectuat). Astfel, atât prezența invaziei limfovaskulare și perineurale sau scorul histologic, pot prezice dimensiunile tumorale.

5. Răspunsul la tratament neoadjuvant

Ținând cont de faptul că o parte dintre paciente au primit tratament neoadjuvant, în majoritatea cazurilor fiind reprezentat de chimioterapie, am încercat să văd dacă pentru

eșantionul nostru de paciente, tratamentul neoadjuvant a adus beneficii considerabile. Pentru 33% dintre paciente, stadializarea tumorală a rămas neschimbată, tratamentul neoadjuvant nemodificând dimensiunile tumorii sau neinfluențând statusul ganglionilor axilari.

6. Evaluarea la sfârșitul perioadei de urmărire

Evaluarea la sfârșitul perioadei de urmărire a ținut cont de statusul vital, de valorile markerilor tumorali, de prezența recidivei locale și de prezența metastazelor.

În eșantionul nostru nu a fost înregistrat nici un deces. O explicație ar putea fi timpul relativ scurt de urmărire (în medie 2 ani). O analiză mai amănunțită ar putea fi prelungită pe o perioadă mai lungă de timp (5-10 ani). O altă explicație ar fi numărul totuși redus de paciente. Multe dintre pacientele care ar fi putut fi eligibile pentru includerea în studiu nu s-au prezentat la control, manifestând probabil o aderență redusă pentru tratament.

Din punct de vedere al markerilor tumorali, 27% dintre paciente au prezentat valori crescute ale acestor constante. Este bine cunoscut faptul că valoarea inițială a markerilor nu poate fi diagnostică și nici specifică pentru un anumit tip de cancer, însă o valoare ridicată în perioada tratamentului sau după finalizarea acestuia, ridică suspiciunea apariției de metastaze.

Am încercat să verific dacă există vreo dependență între valorile markerilor de la sfârșitul perioadei de urmărire și valorile preoperatorii ale acestora, sau între dimensiunile tumorale. Din ecuația pentru evaluarea dependenței CEA de dimensiunile tumorale, reiese că dimensiunea maximă a tumorii să fie maxim 6 mm pentru ca valoarea CEA să fie în limite normale la sfârșitul perioadei de urmărire. Pentru studiul nostru doctoral, luând în considerație rezultatul HP, putem observa că din totalul de 149 de paciente, doar 2 au avut tumori cu dimensiuni de maxim 6 mm. Din punct de vedere al investigațiilor imagistice, tumori cu dimensiuni mai mici de 6 mm la mamografie au fost înregistrate în 14,61% din cazuri, iar la ecografie doar într-un singur caz. Așadar, deși analiza are semnificație statistică nu putem afirma că are aplicabilitate clinică.

Din ecuațiile de dependență cu valorile inițiale ale markerilor reiese că pentru ca valoarea unuia dintre markeri să fie în limite normale la final, valoarea inițială să fie mai mică decât limita maximă a acestui marker. De exemplu, valoarea inițială a CEA trebuie să fie mai mică de 1,13, iar valoarea CA 15-3 mai mică de 16 pentru ca valoarea CEA de la sfârșitul perioadei de urmărire să fie mai mică de 3 (limita maximă a acestui marker conform laboratorului). Deși ecuațiile au semnificație statistică, aplicabilitatea practică este redusă.

Metastazele au fost prezente în 7,38% dintre paciente, dintre care 45,45% au prezentat determinări secundare în mai multe organe.

Dintre pacientele care au prezentat metastaze într-un singur organ, cele mai multe metastaze au fost la nivel osos (4), pacientele fiind încadrate în tipul Luminal B. Deși prognosticul clasei Luminal B este mai favorabil comparativ cu Supraexpresia HER2 sau Triplu negativ, o explicație pentru predominanța pacientelor în această categorie ar fi numărul mai mare de paciente încadrate de la început în clasa Luminal B. Pacientele cu metastaze multiple au fost încadrate în clasa Luminal A. Metastazele osoase au fost cele mai frecvente (7) și au fost asociate în totalitate tumorilor de tip Luminal. Datele din literatură citează sistemul osos ca organ predilect pentru metastaze în cazul tumorilor de tip luminal.

Am încercat să analizez dacă există vreo legătură între prezența invaziei limfovaskulare și perineurale și prezența metastazelor. Pentru pacientele cu metastaze în multiple organe, nici invazia limfovaskulară, nici invazia perineurală nu s-au asociat cu apariția metastazelor. Pentru pacientele cu metastaze într-un singur organ, invazia perineurală a fost prezentă la 4 din cele 7 paciente cu metastaze. Studiile de specialitate consideră prezența invaziei limfovaskulare un factor important de prognostic pentru pacientele cu neoplasm mamar (10,25).

Din punct de vedere al recidivei locale, aceasta a fost înregistrată doar într-un singur caz, care s-a asociat cu prezența metastazelor pulmonare.

Din ecuația de dependență a rezultatului final de dimensiunile tumorale, reiese că limita maximă tumorală, pentru ca rezultatul la sfârșitul perioadei de urmărire să fie în limite normale, să fie 31 mm. În studiul nostru, 73,82% dintre paciente au avut dimensiuni tumorale mai mici de 31 mm la rezultatul HP. Acest rezultat subliniază încă o dată că cu cât dimensiunile tumorale sunt mai mari în momentul diagnosticului, cu atât prognosticul este mai rezervat.

Analizând rezultatul în funcție de clasele moleculare, se observă că pacientele încadrate în clasele Triplu negativ sau Supraexpresia HER2 au avut valori mai ridicate ale markerilor comparativ cu tipul Luminal, precum și rată mai frecventă a metastazelor. Literatura de specialitate subliniază prognosticul mai puțin favorabil al acestor clase moleculare comparativ cu clasa Luminal.

Concluzii

Studiul de față a încercat să evidențieze o posibilă corelație între caracteristicile histopatologice și imunohistochimice ale cancerului de sân și caracteristicile biologice ale pacientelor.

1. Dimensiunea tumorii, gradul de afectare al ganglionilor limfatici și scorul histologic pot fi apreciați pornind de la markerii tumorali și cei de inflamație din perioada preoperatorie, precum și caracteristicile imagistice.
2. Atât indicele de proliferare Ki-67 cât și tipul molecular ar putea fi apreciați pornind de la valorile inițiale ale markerilor tumorali.
3. Deși tratamentul sistemic neoadjuvant are indicații clare și precise, fiind util în reducerea dimensiunilor tumorale în vederea tratamentului conservator, în studiul nostru, în cazul a 33% dintre paciente, stadializarea a rămas nemodificată.
4. În centrele foarte dezvoltate, BCT reprezintă abordarea standard pentru cancerul de sân precoce, însă în studiul nostru, mastectomia a fost mai frecventă (65% vs 22%).
5. Cele mai multe paciente au fost diagnosticate cu tumori peste 2 cm (53%).
6. Locul cel mai frecvent de metastazare a fost la nivel osos (63%), pacientele fiind diagnosticate cu neoplasm mamar tipul Luminal.
7. Invazia perineurală la examenul HP a fost prezentă în cazul majorității pacientelor cu metastaze într-un singur organ (57%), însă nu s-a asociat cu tendință la metastazare în organe multiple. Per total, 36% dintre pacientele care au prezentat metastaze, au avut invazie perineurală.
8. Invazia limfovasculară, deși s-a întâlnit în cazul unor paciente cu metastaze într-un singur organ, nu s-a putut stabili o legătură clară între prezența acesteia și rata de apariție a metastazelor. În studiul nostru, invazia limfovasculară a fost prezentă doar în 27% dintre pacientele care au dezvoltat metastaze la sfârșitul perioadei de urmărire.

Concluzii finale și contribuții personale

1. Pornind de la analizele de sânge (leucocite, hemoglobină, markeri tumorali, transaminaze, VSH) se poate estima dimensiunea tumorii, valoarea certă fiind obținută numai după rezultatului HP postoperator.
2. Invazia ganglionilor limfatici poate fi anticipată pornind de la caracteristicile clinice ale pacientei (dimensiunea tumorii, gradul tumoral, statusul ganglionilor axilari).
3. Majoritatea pacientelor au fost diagnosticate cu tumori T2, nu din cauză că au fost diagnosticate cu subtipuri de cancer mai agresive, ci din cauza neefectuării controalelor periodice. De aici reiese importanța introducerii unui program național eficient de screening al cancerului mamar care ar putea duce la diagnosticul neoplasmelor mamare în stadii incipiente.
4. Având în vedere că există o neconcordanță între examinarea imagistică și examenul clinic din cadrul evaluării pacientelor cu suspiciune de neoplasm mamar, este util de subliniat importanța coroborării datelor clinice, paraclinice și imagistice pentru susținerea unui diagnostic corect, într-o țară în care screeningul pentru această patologie este deficitar.

În acest studiu doctoral am încercat să evidențiez o posibilă legătură între caracteristicile clinice ale pacientelor și caracteristicile tumorii. În capitolul III sunt redată corelațiile dintre aceste caracteristici și rezultatele obținute postoperator sau la sfârșitul perioadei de urmărire. Analizând valorile markerilor tumorali (CEA, CA 15-3), am putut stabili o dependență între valorile acestora și dimensiunile tumorale și gradul de afectare al ganglionilor limfatici. Gradul tumoral poate fi apreciat pornind de la analize sangvine uzuale ale pacientei.

Din punct de vedere imagistic, atât gradul tumoral, precum și caracteristicile moleculare pot fi apreciate pornind de la dimensiunile tumorii obținute imagistic. În literatura de specialitate nu am găsit studii care să analizeze acest aspect, accentul fiind pus pe caracteristicile imagistice ale tumorii (contur, întărire posterioară, calcificări) și nu pe dimensiunea acesteia.

Pentru o conduită ulterioară, putem încerca stabilirea unei corelații între caracteristicile biologice și imagistice inițiale și rezultatul HP postoperator, cu un studiu mult mai amplu, care să includă mai multe paciente și evident mai multe centre oncologice din țară. Acest lucru ar putea adăuga informații suplimentare în stratificarea pacientelor și încadrarea precoce a acestora într-o clasă de risc. Deoarece analiza genetică este foarte

costisitoare, foarte puține paciente își pot permite testări precum Oncotype DX. Astfel, pornind de la anumite caracteristici ce țin de pacientă sau de tumoră (dezvoltate în capitolul III), s-ar putea justifica tratamentul adjuvant mai agresiv.

Evident, acestea nu sunt singurele variabile care pot influența prognosticul în cancerul de sân, dar studiul de față a avut anumite limite care au îngădit caracterizarea mai amănunțită a acestora sau demonstrarea altor variabile capabile să determine evoluția unei paciente cu neoplasm mamar. Aceste limite au fost reprezentate de:

- perioada scurtă de urmărire- o parte dintre paciente au fost urmărite 2 ani, altele 4 ani. Pentru rezultate semnificative ar fi de dorit ca perioada de urmărire să fie mai mare (cel puțin 5 ani pentru toate pacientele). Astfel, ar fi fost șanse mai mari ca rata recidivelor sau a metastazelor să fie mai ridicată
- numărul redus de paciente- chiar dacă eșantionul studiat a fost omogen, un număr mai ridicat de paciente ar fi dus la obținerea unor rezultate de o acuratețe crescută.

Listă de lucrări publicate

1. Alexandra Vintea, Romina Sima, T Burcos, G Banceanu, Oana Toader. The management of a rare breast tumor in pregnancy. Journal of Surgical Science, vol 3 October- December 2016, pp 187-191. (prim autor)
<http://journalofsurgicalsciences.com/download/no11/5.pdf>
2. O Toader, A Voichitoiu, A Vintea, N Suci. Conduita terapeutică în cancerul de sân asociat sarcinii. Ginecologia.ro Supliment, 22-23 mai 2015, pp 53-55. (autor corespondent)
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/107>
3. Alexandra Vintea, S Voiculescu, A Voichitoiu, Oana Toader, T Burcos. Triple negative breast cancer- general characteristics and treatment principles. Gineco.eu [13] 169-171 [2017]. (prim autor)
<http://gineco.eu/index.php/arhiv/74362>
4. Alexandra Vintea, D Aslan, N Jitea, S Voiculescu, T Burcos. Rolul examenului imunohistochimic în stabilirea strategiei terapeutice a cancerului de sân. Chirurgia. Congresul Național de Chirurgie, Sinaia 21-24 mai 2014, vol 109, Supliment 1, 2014 ISSN: 1221-9118.

Bibliografie selectivă

1. Desantis C, Siegel R, Jemal A. Acknowledgments. *Surveill Heal Serv Res Progr* [Internet]. 2015; Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>
2. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):888–94.
3. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994;(16):35–42.
4. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1315–22.
5. Guadagnoli E, Weeks JC, Shapiro CL, Gurwitz JH, Borbas C, Soumerai SB. Use of breast-conserving surgery for treatment of stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):101–6.
6. A HS, Brogi E, Koerner F, Rosen P. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, editor. 2014. 413-469 p.
7. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer*. Version 2.2017. 2017. p. 1–191.
8. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994 Jan;24(1):41–7.
9. Gulben K, Yildirim E, Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. *Neoplasma*. 2009;56(1):72–5.
10. Hwang K-T, Kim YA, Kim J, Chu AJ, Chang JH, Oh SW, et al. The influences of peritumoral lymphatic invasion and vascular invasion on the survival and recurrence according to the molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May 13;163(1):71–82.
11. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on

- margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):553–64.
12. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer*. 1995 Jul 15;76(2):259–67.
 13. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996 Nov 1;78(9):1921–8.
 14. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer*. 1986 May 1;57(9):1717–24.
 15. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8(1):23–31.
 16. Society R. Triple negative breast cancer - general characteristics and treatment principles. 2017;169–71.
 17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):409–11.
 18. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, et al. Phase III Comparison of Tamoxifen Versus Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women With Node-Negative, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (E-3193, INT-0142): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3948–58.
 19. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet (London, England)*. 2007 May 19;369(9574):1711–23.
 20. Fang C, Cao Y, Liu X, Zeng X-T, Li Y. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes. *Oncotarget*. 2017 Sep 8;8(38):63963–70.
 21. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast

- Cancer. Batra SK, editor. PLoS One. 2015 Jul 24;10(7):e0133830.
22. Kim SH, Seo BK, Lee J, Kim SJ, Cho KR, Lee KY, et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008 Jan 8;47(8):1531–8.
 23. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrason (Seoul, Korea)*. 2016;35(4):281–8.
 24. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
 25. Westenend PJ, Meurs CJC, Damhuis RAM. Tumour size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis. *J Clin Pathol*. 2005 Feb 1;58(2):196–201.