

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

FACULTATEA DE MEDICINA



TEZA DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Dr. RADU VLĂDĂREANU

Student-Doctorand:

Drd. AMELIA MILULESCU

2018

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

FACULTATEA DE



MEDICINĂ

***ANALIZĂ COMPARATIVĂ ASUPRA DIFERENȚELOR
CLINICE, A RATELOR DE SUPRAVIETUIRE ȘI RECIDIVĂ ÎN
CANCERUL DE SÂN UNIFOCAL FAȚĂ
DE CEL MULTICENTRIC***

Conducător științific:

Prof. Dr. VLĂDĂREANU RADU

Student-Doctorand:

Drd. MILULESCU AMELIA

Introducere

Cancerul de sân (CS) este cel mai frecvent tip de cancer la femei, în aproape toate țările, inclusiv în țările în curs de dezvoltare. Din 1990, rata de incidență a crescut cu 1,5% anual. În anul 2008, incidența anuală ajustată în funcție de vârstă, în Europa (40 de țări) a fost de 88,4 / 100.000 [1].

Pe plan mondial, cancerul de sân este la ora actuală o importantă problemă de sănătate publică, acesta ocupând locul al doilea, după cancerul de plămâni, în ceea ce privește incidența și locul al cincilea în ceea ce privește mortalitatea, cu un număr de 1,7 milioane (11.9%) de noi cazuri anual, iar în 2012 au fost înregistrate 522.000 (6,4%) de decesedatorate acestui tip de cancer[2].

În Europa cancerul de sân ocupă locul întâi ca incidență și reprezintă a treia cauza de mortalitate prin cancer. Se estimează că în 2012 s-au înregistrat 464.000 de noi cazuri și 131.000 de decese cauzate de cancerul de sân [3].

Între 1987 și 1989, România a înregistrat cea mai mică rată a mortalității cauzate de cancerul de sân, cu doar 20 de cazuri/100.000, în comparativ cu Anglia, care se situa pe primul loc (41.9 cazuri/ 100.000). Între 2008 și 2010, aceste date au fost 25,4 și respective 22,0, indicând faptul că între 1989 și 2010, mortalitatea a scăzut cu 40,8% în Anglia, în timp ce această a crescut cu 11,4% în România [4].

Mai multe posibile motive pot explica diferențele observate între țări, printre care cel mai important este screeningul, care a jucat un rol important în detectarea tumorilor de dimensiuni mici [6]. Dar, tendințele în ceea ce privește incidența cancerului de sân în stadiu avansat au rămas neschimbate, sugerând astfel că screeningul nu a reușit să detecteze cazurile în fază incipientă. De asemenea, numărul de cancere metastatice a rămas și el neschimbat.

Aproximativ 5-10% dintre cancerelor de sân sunt metastatice, la momentul diagnosticului; dintre acești pacienți, aproximativ o cincime dintre ei vor supraviețui 5 ani. În funcție de factori de prognostic, până la 30% dintre pacienții fără afectare ganglionară și până la 70% dintre cei cu afectare ganglionară pozitivă vor avea recidiva.

În ciuda vastei îmbunătățiri în ultimul deceniu, a procedurilor de diagnostic, a tehnicilor chirurgicale și a altor tratamente sistemice, care oferă perspectivă de vindecare sau o viață mai lungă, mulți pacienți încă experimentează anxietate / depresie și disfuncție sexuală. Un obiectiv nescris ar trebui să fie acela de a îmbunătăți metodele de diagnostic, de tratament și de consiliere ale pacienților.

În cazul cancerelor de sân multifocale și multicentrice, a stabili dacă foci de cancer sunt policlonali sau monoclonali este o provocare și o chestiune de dezbatere de actualitate în toate centrele.

Deoarece incidența CS este în creștere și prognosticul acestei boli se îmbunătățește, un număr tot mai mare de femei cu CS sunt expuse riscului de a dezvolta boala bilaterală. Există diferențe importante în trendurile de incidență și rezultatul prognostic între cancerelor de sân bilaterale sincrone și metacrone diagnosticate la vârste diferite.

Factorii de risc

Cancerul mamar este cea mai comună formă de cancer la femei și a doua cauză cea mai frecventă de mortalitate din rândul cancerelor [7]. Prin urmare, identificarea femeilor cu risc crescut este foarte importantă, în vederea îmbunătățirii supravegherii și a scăderii riscurilor. Acest capitol are ca scop identificarea factorilor de risc asociați dezvoltării cancerului mamar (Tabel 1).

Tabel 1. Factorii de risc implicați în cancerul de sân

Factorul de risc	Efectul său asupra riscului de dezvoltare a cancerului de sân
Vârsta	Riscul crește direct proporțional cu vârsta
Sexul	Femeile au un risc mai crescut
Rasa	Rasa caucaziană are un risc mai crescut
Aportul endogen de estrogeni	Menarha timpurie și menopauza târzie
Paritatea	Nuliparele au un risc mai crescut
Istoricul familial	Risc crescut
Densitatea sânelor	Cu cât densitatea sânelor este mai crescută cu atât crește și riscul
Expunerea la radiații	La pacientele cu mutații ale genei BRCA expuse la radiații înainte de vârsta de 30 de ani
Medicamente pentru fertilitate	Nu sunt demonstrate asocieri

Vârsta rămâne pe primul loc, printre factorii de risc independenți asociați cu cancerul de sân [8]. Îmbătrânirea este o variabilă ireversibilă, cu care nu se poate lupta. Îmbătrânirea celulară de la nivelul tuturor organelor și în special de la nivelul țesutului mamar, duce la o pierdere a capacității de reparare a ADN-ului, iar acumularea acestor degradări ale ADN-ului poate duce la boli maligne.

Șansele ca o femeie să dezvolte un cancer mamar cresc odată cu înaintarea în vârstă începând cu un risc de la 5 ani de 0,3%, la vârsta de 35 de ani 0,6%, la 40 de ani 1,8%, la vârsta de 60 de ani 2% la vârsta de 80 de ani.

Un alt factor cu risc crescut este reprezentat de sex. Femeile sunt de 100 de ori mai predispuse la această boală decât bărbații. Riscul de a dezvolta cancer de sân al bărbaților, este de 1 din 1000. De asemenea, bărbații au tendința de a dezvolta un cancer de sân cu 5 ani mai târziu decât în cazul femeilor, de obicei, peste vârsta de 70 de ani.

Din cauza rarității sale, cancerul de sân la sexul masculin este foarte slab cercetat, majoritatea deciziilor de tratament și de diagnostic, fiind extrapolate din studiile privind cancerul de sân la femei [9].

Numeroase studii au demonstrat că rata cancerelor de sân în cadrul populației feminine albe este mai crescută în comparație cu cea de culoare. Este un lucru demonstrat, că rasa caucaziană este un factor independent de risc pentru cancerul de sân. Femeile de culoare se prezintă mai des la o vârstă mai tânără, cu o medie de 54 de ani vs media femeilor albe de 61 de ani [11]. Femeile afro-americane se prezintă mai des cu tumori de grad înalt, care au indicele mitotic mai mare, o rata mai mare a necrozei tumorale, și sunt slab diferențiate: tumorile triplu-negative. Tumorile triplu-negative sunt, de obicei mai mari, mai avansate, și au mai multe șanse de a metastaza în ganglionii limfatici axilari [12].

Factori reproductivi precum vârstă menarhei, vârstă la care a început menopauza, paritatea, infertilitatea, și vârstă primei sarcini sunt larg acceptați ca fiind factori de risc crescuți în dezvoltarea carcinomului mamar. Influența acestor factori se datorează în mare măsură implicațiilor lor asupra extinderii expunerii la estrogeni. Cu cât această expunere este mai lungă și mai semnificativă, cu atât riscurile cresc. Apritia menstruației la o vârstă tânără precum și o menopauză la o vârstă mai înaintată implică o expunere prelungită la estrogen.

Concentrații mari ai tuturor hormonilor sexuali se întâlnesc la femeile obeze mai frecvent decât la cele cu un IMC (indice de masă corporală) mic. Cele mai mari diferențe se întâlnesc la nivelurile hormonale ale estrogenului și testosteronului.

Studiile recente au arătat că nivelul factorilor de risc crește la femeile cu prima menstruație la o vârstă tânără și la cele cu menopauză târzie. Nivelul de estradiol s-a dovedit a fi mai mic în rândul femeilor post menopauzale ce au avut prima menstruație la o vârstă mai mare de 14 ani, în comparație cu cele care au avut menarhă mai devreme de 12 ani. Femeile ce au avut prima menstruație înaintea vârstei de 11 ani au un risc relativ (RR) de 0.66 comparativ cu restul [13]. Vârsta primei menstruații afectează numai riscul pre-menopauzal.

Studiile au demonstrat o creștere evidentă a ratelor de cancer de sân, în cazul folosirii THS; cu toate acestea, riscul este diferit în cazul folosirii doar a estrogenului în comparație cu varianta combinată estrogen-progesteron. Într-un studiu placebo controlat al World Health Initiative (WHI), lotul de paciente cărora le-a fost administrată THS combinată (estrogen-progestin) a avut o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta cancer de sân, la o medie de urmărire de 5,6 ani [17]. Această discuție este încă un subiect controversat.

S-a constatat, la fumătoarele înrăite (>15 țigari/zi), o creștere a nivelului de estrogeni și androgeni, în comparație cu femeile nefumătoare. Mecanismul acestor asocieri este încă necunoscut, dar se poate să fie legat de o stimulare a axului hipotalamo-hipofizar. Numeroase studii epidemiologice, au sugerat că fumatul are un aport foarte mic sau chiar inexistent în riscul de dezvoltare al cancerului de sân, însă studii recente susțin implicarea fumatului în riscul apariției cancerului mamar, la femeile aflate la menopauză [19].

Clomifen citratul, un agent de fertilitate folosit pentru stimularea ovulației, nu are nici un risc crescut asociat cancerului de sân și nu există nicio relație demonstrată, între numărul de cicluri de clomifen citrat efectuate și riscul de cancer mamar. De fapt, poate exista un risc mai mic de cancer de sân, cu creșterea numărului de cicluri de clomifen [22].

Nu există nici o asociere între fertilizarea in vitro (FIV) și riscul de cancer de sân. Letrozol este utilizat ca agent de stimulare a fertilității la pacientele cu endometrioză, sindromul ovarelor polichistice (SOPC) și fertilitate neexplicată. Nu există nicio asociere între letrozol / inhibitori de aromatază și creșterea riscului de a dezvolta cancer de sân. În general, nu există nici o asociere între medicamentele folosite în tratarea infertilității și riscul de cancer de sân, de fapt, poate exista un rol protector al stimulării ovariene [23].

Investigatiile imagistice

Mamografia este cea mai bună modalitate imagistică folosită pentru identificarea și caracterizarea leziunilor palpabile și non-palpabile, leziuni oculte din punct de vedere clinic. Localizarea leziunii și stabilirea extinderii acesteia sunt la fel de importante precum identificarea mai multor (MC /MF) leziuni. Mamografia este, de asemenea, capabilă de a detecta majoritatea cancerelor bilaterale sincrone, întâlnite în 1-3% din cazuri.

Mamografia de screening se adresează femeilor asimptomatice și include o interpretare a rezultatelor. În scopul de a reduce rata de eroare umană pentru aproximativ 15%, o citire dublă, făcută de doi radiologi este frecvent folosită în prezent. De asemenea, este de așteptat ca un al treilea cititor să revizuiască mamografia, în cazul în care între primii doi există vreun dezacord. Mamografia de screening permite detectarea tumorilor care nu pot fi simțite clinic și poate diagnostica microcalcificările, ce pot să semnaleze prezența unui carcinom mamar.

Mamografia normală. Imaginea mamografiei normale este dată de combinația unor diverse elemente structurale, precum:

- Opacităților nodulare, ce corespund lobulilor
- Opacități lineare ce corespund ductelor
- Opacități omogene, ce corespund țesutului fibros
- Zone radiotransparente, ce corespund țesutului adipos

Erorile de diagnostic prin mamografie depind de factori tehnici sau umani și sunt mai frecvente la femeile tinere cu displazie fibrochistică densă sau marcantă. Mamografia poate avea o rată de rezultate fals-negative de până la 20-30%. Motivele pentru care apar rezultatele fals negative sunt după cum urmează:

- O masa tumorală mascată de un țesut mamar dens, fiind cel mai des motiv;
- Erori tehnici, ce apar din cauza defectelor de tehnologie sau de limitările inerente date de echipamente, compresie inadecvată sau plasarea necorespunzătoare, ce nu include tot sânul, excluzând astfel leziunile periferice, ca de exemplu în pliul submamar, parasternal sau subclavicular,
- Erorile umane, prin neobservarea unor leziuni foarte mici

Ecografia mamara

Ecografia este mai puțin sensibilă decât mamografia în cazul semnelor precoce ale CS și, prin urmare, nu este utilizată pentru screening. Cu toate acestea, ecografia crește rata de detecție a CS la femeile cu un istoric de mamografii mai dense. Mai mult decât atât, ecografia reprezintă prima opțiune în efectuarea biopsiilor palpabile ghidate imagistic.

Cu ajutorul ecografiei se poate face ușor un diagnostic diferențial între nodulii chistici și cei solizi, precum și diferențierea între nodulii benigni și cei maligni. Criteriile ecografice ce ridică suspiciunea de malignitate sunt reprezentate de criteriile de suprafață, formă, interior și Doppler. Criteriile de suprafață sunt caracterizate prin spiculațiile și haloul gros, ecogen, marginile angulare, microlobulația, criteriile de formă sunt dimensiunea verticală > dimensiunea

orizontală (taller than wide) 80%, extensia ductală și ramificațiile (branching pattern), cele de interior sunt hipoecogenitatea marcată, calcificările și umbra acustică posterioară, iar în studiul Doppler, prezența vaselor intratumorale și semnul murmurului (hum sign).

Spiculațiile și haloul hiperecogen gros, reprezintă semne care indică prezența invaziei leziunii în țesuturile adiacente [24]. Spiculațiile sunt formate dintr-o alternanță de linii hipoecogene și hiperecogene, cu un traiect perpendicular pe suprafața leziunii.

Prezența marginilor angulare este semnul cel mai pregnant, ce indică malignitatea. Unghiurile de pe suprafața nodulului solid pot fi foarte drepte (90°) sau obtuze.

Dimensiunea verticală mai mare decât cea orizontală este o proprietate care se aplică carcinoamelor cu dimensiuni sub 1,5 cm. Datorită heterogenității carcinoamelor în cadrul aceleași tumori, întreaga leziune trebuie scanată, pentru a fi siguri că nici o parte a leziunii nu are configurație “taller than wider [25].

Rezonanța Magnetică

Strategiile moderne pentru detectarea cancerului de sân se bazează pe o evaluare triplă (mamografie, ecografie și examen clinic de sân). Cu toate acestea, la o parte dintre pacienți, malignitatea mamară nu poate fi evaluată în mod adecvat cu metodele imagistice convenționale.

Acesta este un eveniment rar și poate apărea în următoarele cazuri:

- leziune palpabilă, fără o corelație imagistică focală;
- posibila substadializare în cazul cancerelor de sân multiple ipsilaterale sau în cazul cancerului bilateral;
- metastaze axilare sau la distanță, unde tumora mamară primară nu se poate observa folosind tehnicile imagistice convenționale;
- în cazul carcinomului lobular invaziv, datorită incidenței sale crescute de multifocalitate;
- detectarea invaziei peretelui toracic, sau recidivelor pe cicatricea post-operatorie;
- Monitorizarea răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă.

În fiecare dintre cazurile menționate mai sus, folosirea RMNului s-a demonstrat a fi o metodă eficientă și sensibilă de a detecta, diagnostica și stadializa cancerul de sân, chiar și atunci când

metodele de imagistică standard au avut rezultate negative. Folosirea rezonanței magnetice poate schimba managementul clinic în aceste situații, atunci când sunt detectate anomalii neașteptate. Eficacitatea RMNului în imagistica sânelor a suferit un progres semnificativ în ultimii ani și este o metodă imagistică ce promite multe, inclusiv ajutor în stadializarea cancerelor de sân, determinarea mărimii și extensiei tumorii, precum și o unealtă valoroasă în screeningul femeilor cu risc crescut [28].

Screening RMN anual ar trebui oferit:

- Pacientelor cu mutații BRCA1, BRCA2 și TP53;
- Femeilor cu un risc familial de 50% pentru BRCA1, BRCA2 sau TP53 (rude de gradul I al purtătorilor de mutații);
- Femeilor din familii care nu au fost testate sau care au avut rezultate neconcludente pentru mutațiile BRCA;
- Femei care au fost expuse la radioterapie înainte de vârsta de 30 de ani (ex. Pentru boala Hodgkin).

Metodele de diagnostic

Procedurile de diagnostic pentru cancerul de sân au evoluat de-a lungul ultimelor două decenii de la a fi limitate la imagini de orientare pentru biopsiile chirurgicale ale anomaliilor nepalpabile la proceduri minim invazive de biopsie cutanată efectuate sub mamografie, ghidaj ecografic sau RMN. Rata biopsiilor chirurgicale deschise a cunoscut o scădere dramatică în această perioadă de timp și este acum utilizată doar pentru indicații speciale.

Biopsia aspirativă cu ac fin este o metodă ușoară prin care se poate pune diagnosticul de malignitate la o pacientă ce prezintă o masă tumorală la nivelul sânelor.

Tehnicile invazive de diagnostic includ puncție aspirativă cu ac fin, puncție biopsie cu ac gros sau puncție biopsie. Alegerea uneia dintre aceste metode depinde de aspectul radiologic

local. Foarte rar, apar disconcordanțe între rezultatul histopatologic și imaginile radiologice. În cazul în care între acestea nu poate fi făcută nicio corelație rezonabilă, o repetare a biopsiei sau efectuarea unei biopsii excizionale (realizată chirurgical) este recomandată.

Diagnosticul cel mai adecvat și definitiv se obține histologic, acest lucru fiind posibil în cazul utilizării biopsiei cu ac gros sau printr-o intervenție chirurgicală.

Puncția biopsie cu ac gros oferă o sensibilitate și o specificitate crescută în comparație cu FNA. Sensibilitatea și specificitatea sunt legate de dimensiunea acului. CNB folosind un ac 14- sau 16 gauge este larg acceptat ca fiind sensibilă (90%) și specifică (98%) în diagnosticarea tumorilor mamare, comparativ cu 60 și 86%, respectiv, pentru FNA. În orice caz, CNB se recomandă în cazurile mai complicate cu posibilitate de diagnostic incert și obligatoriu pentru leziunile ce prezintă distorsiune arhitecturală și microcalcificări [32].

Diagnosticarea leziunilor cu ajutorul biopsiei cu ac are mai multe avantaje. Pentru leziunile benigne, stabilirea unui diagnostic definitiv previne o excizie chirurgicală inutilă și de asemenea scutește pacienta de un follow up prelungit și nenecesar, ambele fiind costisitoare din punct de vedere psiho-social și financiar. Un diagnostic definitiv al cancerului permite ca pacienta să beneficieze de consiliere ajutând-o astfel să facă o alegere informată înainte de intervenția chirurgicală.

Biopsia vacuum asistată (VAB) este o tehnică de biopsiere percutanată mai complexă și mai costisitoare. Ar trebui să fie rezervată pentru prelevarea de probe de dimensiuni mari cum ar fi în cazul clusterelor de microcalcificări sau în anumite zone radiologice ce prezintă distorsiune arhitecturală. Procedura este la fel de precisă precum cea chirurgicală.

În cazul acestui tip de procedură, se folosește un ac de 8G sau 11G, ce este poziționat sub ghidaj ecografic sau mamografic iar țesutul mamar vizat este desenat, tăiat și prin folosirea unui sistem de vid fragmentul de țesut este tras în interiorul camerei de captură, pe care îl secționează apoi un cuțit rotativ, fie cilindric, fie spiral. Există un risc potențial de apariție a vânătăilor în cazul biopsiilor în care se folosește un ac cu alezaj mare și anticoagulantele trebuie întrerupte în unele, dar nu toate, cazurile. Mica incizie nu are nevoie de fire de sutura, dar lasă cicatrici la interior și la exterior.

Această tehnică poate asigura un volum mai mare de țesut pentru analiza histopatologica, cu un risc mai mic de deplasarea sau subestimarea bolii, cum ar fi în cazul DCIS sau a tumorilor invazive.

Procedura chirurgicală este efectuată în ambulatorul spitalului sub anestezie locală, mai puțin frecvent sub anestezie generală și poate fi:

- Biopsie incizională, care îndepărtează doar o parte a zonei suspecte suficientă pentru a putea pune un diagnostic;
- Biopsie excizională, care îndepărtează întreaga masă tumorală sau zonă anormală, cu sau fără a încerca să elimine o margine de țesut mamar normal, în funcție de scopul biopsiei;

Excizia cu succes a leziunilor nepalpabile, este rezultatul colaborării între chirurghi și radiologi, iar proporția de lezuni nepalpabile excizate la prima operație și care nu necesită o a doua intervenție, ar trebui să fie de 90%.

Anumite rezultate histologice trebuie interpretate cu precauție. În cazul biopsiei cu ac gros, există o înclinație în a subestima anumite patologii. Peste 50% din toate cazurile de hiperplazie ductala atipică (ADH) diagnosticate prin CNB se dovedesc a fi maligne post-operator și carcinomul invaziv se găsește în până la 33% din cazurile în care CNB a dat un rezultat de DCIS [33].

Rolul chirurgiei în cancerul de sân

Chirurgia conservatoare a sânelui (BCS)

În cazul pacienților cu cancer de sân de dimensiuni mici, ratele de supraviețuire în urma unui tratament conservator sunt echivalente cu cele ale mastectomiei. Acest lucru este valabil numai în absența recidivei locale, care trebuie evitată. Cu toate că, în trecut, se credea că terapia locală are o influență redusă asupra supraviețuirii globale, devine clar că eșecul acesteia este responsabil, cel puțin parțial, pentru unii pacienți, de apariția metastazelor [34].

Completitudinea exciziei este principalul factor chirurgical ce influențează recidiva locală.

Mărimea leziunii și mărimea exciziei sunt legate de dimensiunea sânului. Nu se poate da o mărime maximă de excizie pentru BCS.

Selectarea adecvată a pacienților este esențială pentru succesul BCS, care nu este aplicabilă tuturor pacienților. Mastectomia este obligatorie pentru controlul tumorii pentru unele subgrupuri de pacienți cu cancer de sân, și poate oferi rezultate mai satisfăcătoare în altele.

Contraindicațiile pentru BCT, și, în consecință, indicația absolută pentru mastectomie, sunt:

- cancer de sân multicentric cu două sau mai multe tumori primare în cadrane diferite ale sânului, astfel încât acestea nu pot fi cuprinse într-o singură excizie;
- microcalcificări maligne, difuze, constatate la mamografi;
- un istoric de radioterapie, care ar avea ca rezultat o doză excesiv de mare de radiații la nivelul peretelui toracic;
- modificări ale pielii extinse, un diagnostic clinic de cancer de sân inflamator;
- în timpul sarcinii, cu toate acestea, poate fi posibilă efectuarea unei intervenții chirurgicale de conservare a sânului în al treilea trimestru de sarcina, amânând iradierea până după naștere;
- margini de rezecție persistent pozitive după mai multe încercări de a re-excizie.

Mastectomia

Mastectomia reprezintă îndepărtarea en bloc a întregului parenchim mamar, de obicei, inclusiv părți ale pielii cu complexul supraiacent areola-mamelonar. Există mai multe indicații pentru mastectomie.

Paciente care nu sunt eligibile pentru BCS - mastectomia rămâne o opțiune rezonabilă pentru a realiza controlul local în cancerele de sân invazive pentru pacientele care nu sunt eligibile pentru BCT precum și în cazul preferinței pacientei. Pacienta trebuie să fie informată cu privire

la această opțiune, inclusiv posibilitatea de reconstrucție imediată a sânului. Reconstrucția mamară pot fi oferită, dar nu poate întârzia sau împiedica un tratament locoregional.

Opțiunea pacientei - unele paciente pot alege mastectomia, în locul BCS din diferite motive, inclusiv din dorința de a evita nevoia de radioterapie postoperatorie, de screening suplimentar sau de biopsii, precum și pentru a reduce riscul de recidivă locală. Pacientelor trebuie să le fie prezentate atât avantajele cât și dezavantajele celor două opțiuni, mai ales atunci când ambele (atât BCS cât și mastectomia) sunt din punct de vedere clinic și oncologic acceptabile.

Mastectomia pentru reducerea riscului - pentru pacientele cu cancer mamar ereditar și sindroame ovariene și pentru pacienții cu mutații BRCA1 și BRCA2, mastectomia profilactică reduce riscul de a dezvolta cancer de sân cu mai mult de 90%. – Mastectomia de tip skin sparing, cu sau fără păstrarea complexului areola-mamelonar și cu reconstrucție imediată oferă rezultate cosmetice superioare pentru acest tip de paciente, fără compromisuri oncologice. O mastectomie contralaterală poate fi indicată pentru pacientele care au fost diagnosticate cu cancer de sân unilateral și care au o mutație BRCA1 sau BRCA2. În caz contrar, există puține beneficii în ceea ce privește supraviețuirea pentru o mastectomie contralaterală profilactică.

Chirurgia axilei

Boala metastatică la nivelul ganglionilor axilari este cel mai semnificativ indicator de prognostic pentru cancerul de sân și unul dintre cei mai importanți factori determinanți ai unui tratament adjuvant sistemic adecvat; astfel, chirurgia axilei este necesară în vederea stadializării adecvate și pentru ghidarea tratamentului [35].

Aproximativ 30-40% dintre pacienții simptomatici cu cancer de sân incipient prezintă afectarea ganglionilor axilari. Probabilitatea implicării ganglionare axilare este direct legată de dimensiunea tumorii, gradul histologic mai mare și prezența invaziei vasculare.

Biopsia ganglionului sentinelă (SLNB) este tehnica preferată în cele mai multe cazuri, validată în studii mari de cohortă, precum și în studii clinice randomizate controlate care au demonstrat că rata fals-negativă este scăzută și că ratele supraviețuirii nu diferă la pacientele

căroră li s-a facut biopsia din ganglionul santinelă versus pacientelor carora li s-a facut disecție axilară (ALND) [36]. Biopsia ganglionului santinelă este o metodă de stadializare a axilei sigură, precisă și minim invazivă. Mai mult decât atât, biopsia ganglionului santinelă crește calitatea vieții, în mod semnificativ mai bine decât ALND [37].

Chirurgie minim invazivă, mai degrabă decât evidarea ganglionilor limfatici, trebuie efectuată la pacientele cu cancer de sân incipient și fără afectare ganglionară, în vederea stadializării axilei.

În 2016, Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a publicat noile recomandări în ceea ce privește SLNB și ALND [38]:

- Femeile fără metastaze ale ganglionului santinelă (SLN) nu trebuie să primească disecție axilară (ALND);
- Femeile cu unul până la doi SLNs metastatici, care intenționează să se supună unei intervenții chirurgicale conservatoare a sânelui și care vor urma apoi radioterapie nu ar trebui să se supună ALND (în cele mai multecazuri);
- Femeile cu metastaze ale ganglionului santinelă, care vor fi supuse unei mastectomi ar trebui să beneficieze de ALND.

Recidivele loco-regionale in cancerul de san

O mica parte dintre pacientele tratate pentru cancer de san, prin chirurgie conservatoare sau prin mastectomie pot sa dezvolte o recidiva locală, problema ce rămâne una dintre cele mai mari preocupări ale tratamentului cancerului de san. Spre deosebire de studiile mai vechi, care descriau rate ale incidentei recidivelor locale în jurul valorii de 10-20%, în prezent, o incidență foarte scăzută a recidivelor locale a fost descrisa, o incidență cumulativă de 1,1% la 5 ani.

Recidiva locală poate fi considerată un marker al agresivității tumorale, ea fiind legata de un risc crescut de metastaze la distanta si de deces. Prin urmare, toate pacientele cu recidivă locală ar trebui să fie atent investigate, in vederea excluderii prezentei metastazelor sincrone la distanță.

Pe de altă parte, pacientele cu recidiva locala sau regională, fără localizari tumorale sincrone, pot fi tratate cu succes. Principalii factori de risc implicate in recidiva tumorala sunt dimensiunea tumorii, statusul nodal, biologia tumorilor, vârstă, marginile de siguranta oncologica precum și caracteristicile histopatologice. Mastectomia este considerata standardul actual de îngrijire pentru recidiva ipsilaterală a cancerului de san; cu toate acestea, unele studii retrospective au arătat că si o reinterventie de tip conservator este o optiune fezabila și cu rezultate comparabile cu mastectomia standard.

Ratele de supravietuire ale pacientelor cu cancer de san in stadiu incipient ce au fost supuse unei interventii chirurgicale conservatoare urmata de radioterapie, sunt echivalente cu ratele de supravietuire dupa mastectomie [39][40], iar in zilele noastre tratamentul conservator reprezinta prima alegerea in ceea ce priveste tratamentul chirurgical in cancerul de san.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Studiul este monocentric, retrospectiv și a primit avizul Comisiei de Etică a Institutului Oncologic Prof Dr. Alexandru Trestioreanu București și al Comisiei de Etică a Cercetării Științifice a Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. S-a obținut de asemenea și consimțământul informat al tuturor pacienților ale căror foi de observație au fost studiate. Am selectat retrospectiv foile de observații ale pacienților care au fost supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer de sân studiile I-III în cadrul Institutului Oncologic Prof Dr. Alexandru Trestioreanu București în perioada Ianuarie 2007 – Ianuarie 2012.

Obiectivul principal al cercetării a fost studierea ratei de supraviețuire a pacientelor cu carcinom mamar în cazul cancerului de sân unifocal versus multifocal versus multicentric.

Abordarea conservatoare este rezervată preponderent localizării unifocale a carcinomului mamar, în timp ce chirurgia radicală este încă larg folosită pentru cancererele multifocale și multicentrice. Impactul cancerului de sân MF / MC asupra supraviețuirii este încă necunoscut, dar se presupune a fi mai rău. Cancererele de sân MF și MC sunt în prezent supra-tratate prin mastectomie radicală (MR).

Ipoteza acestui studiu este aceea că nu există neapărat o diferență relevant statistică în ceea ce privește rata de supraviețuire între pacientele cu cancer de sân multicentric /multifocal tratate prin chirurgie conservatoare urmată de radioterapie și cele ce au fost tratate prin chirurgie radicală (mastectomie).

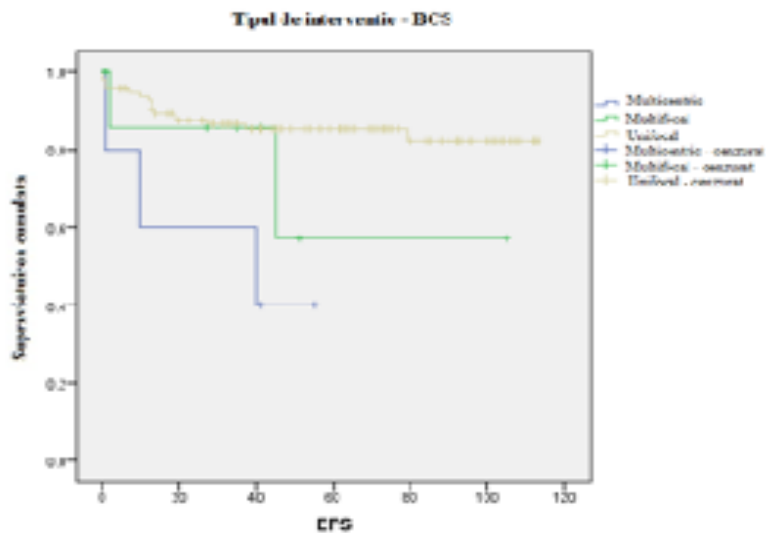
Materiale și metode

Acest studiu clinic retrospectiv, ce are la baza datele existente în literatura, a fost efectuat în Cadrul Institutului Oncologic București. Scopul studiului a fost analiza comparativă a datelor legate de recidiva tumorală, ratele de supraviețuire și a diferențelor clinice între cancerul de sân unifocal, cancerul de sân multifocal și cancerul de sân multicentric. Pacientele ce au fost incluse în baza de date au fost femei, cu vârste cuprinse între 24 și 81 de ani, diagnosticate cu cancer de sân, în perioada Ianuarie 2007 – Ianuarie 2012.

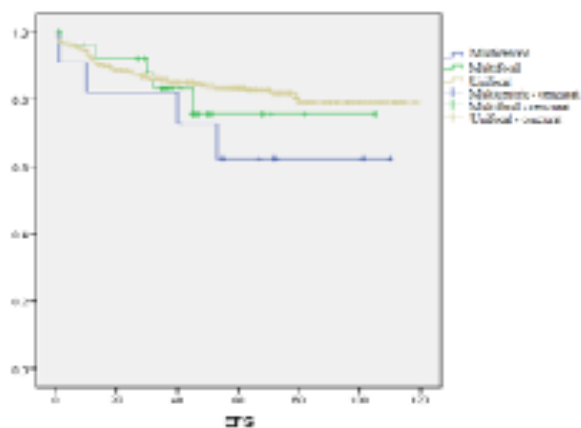
Baza de date este alcătuită din trei loturi de paciente. Primul lot este format din 412 de paciente diagnosticate cu cancer de sân unifocal. Al doilea lot este format din 27 de paciente diagnosticate cu cancer de sân multifocal. Al treilea lot este format din 11 paciente gravide, diagnosticate cu cancer de sân multicentric. Toate pacientele au fost operate în cadrul Institutului Oncologic București.

Rezultate

La pacientele tratate prin chirurgie conservatoare, valoarea mediană EFS a fost de 32,20 mo în grupul MC 95% CI [12,34-52,06], 73,14mo în grupul MF 95% CI [38,27- 108,01] și 97 mo în grupul UF 95% CI [90,30-104,13], în timp ce la cele care au suferit o intervenție chirurgicală radicală cea mai mică mediană EFS a fost în grupul MF 71mo 95% CI [61,50-82,36], în grupul UF a fost 99,15 mo, 95% CI [93,97-104,34], iar în grupul MC a fost 100,50 95% CI [83,50-117,50], log rank 1,923, p = 0,166.



În subgrupurile individualizate în funcție de numărul și localizarea leziunilor, rata medie de EFS nu s-a dovedit a fi semnificativ diferită: în cazul cancerelor UF mediana EFS a fost de 100,13 mo, 95% CI [95,912-104,35], HR 0896, 95 % CI [0,456-1,761], în cazul cancerelor MC mediană EFS 78,71 mo, 95% CI [53,40-104,03], HR 1549, 95% CI [0,753-3,185] și în cazul cancerelor MF mediana EFS 86, 155 mo , 95% CI [71,40-100,90], gruparea MF fiind considerată ca referință, testul log rank 2470, $p = 0,291$.



Rata de recidivă nu a fost semnificativ diferită, indiferent de tipul de intervenție chirurgicală. Pentru toate pacientele incluse în studiu RR a fost de 16,7%, la 25 de paciente. În cazul pacientelor ce au fost supuse chirurgiei conservatoare RR a fost de 17,2% (22 de paciente), iar în lotul de paciente cu chirurgie radicală, rata de recidivă a fost de 16,5% (53 de paciente) (p

= 0,852) . În cazul pacienților cu cancer de sân unifocal, rata de recidivă a fost de 16% (66 de paciente) versus 18,5% (5 paciente), la cele cu carcinom invaziv multifocal și 36,4% (4 paciente), la cele cu cancer de sân multicentric. Din nou, între aceste grupuri nu s-a constatat o diferență statistică semnificativă, valoarea p fiind > 0.05 ($p = 0,196$).

Rata de supraviețuire fără evenimente (EFS) nu a fost diferită între lotul de paciente cărora li s-a efectuat chirurgie conservatoare BCS 94,54 mo, 95% CI [87,54-101,55] și cele cărora li s-a efectuat mastectomie 99,30 mo , 95% CI [94,36-104,24], log rank 0,004, HR=0,985 95 %CI [0,598-1,62], $p=0,952$

Discuții

Lucrarea de față este rezultatul abordării problematicei tipului de tratament chirurgical primar optimal în cancerele mamare multicentrice sau multifocale prin impactul asupra supraviețuirii în general și în special asupra riscului de recidivă locoregională.

Prelavența cancerelor mamare multicentrice sau multifocale este relativ scăzută. Prin utilizarea pe scară largă a examinării mamografice și prin precizia crescută a diagnosticării imaginilor imagistice, rata de identificarea a multiplexelor mici focare tumorale este în creștere. Multifocalitatea / multicentricitatea apar ca fiind o problemă practică în ceea ce privește managementul terapeutic al pacienților.

Definiția corectă a carcinomului mamar multifocal și multicentric, în funcție de distribuția focarelor neoplazice în cadrul aceluiași cadran sau în cadrane diferite ale sânelui afectat, este împiedicată de lipsa unor limite anatomice bine definite între cadrane și nu oferă informații precise despre distanța dintre acestea. Diferitele definiții pot fi responsabile pentru varietatea raportată a prevalenței MMBC în literatura de specialitate [82]. Criteriile actuale de clasificare TNM (AJCC / UICC) se referă la diametrul celei mai mari tumori pentru clasificarea T a carcinoamelor multifocale-multicentrice, subestimând astfel volumul total al tumorii și substadializând aceste tumori [83]. Cu toate acestea, dacă se ia în considerare suma diametrelor

tuturor tumorilor, atunci patternul metastatic al MMBC nu diferă semnificativ de cel al tumorilor unifocale ce au diametrul egal cu suma diametrelor tumorilor MMBC [84][85]. Mai mult decât atât, Brenin și Morrow au demonstrat o incidentă mai mare a metastazelor limfatice axilare în MMBC decât tumorile unifocale ale aceleiași clase pT [86]. Din aceste motive, se consideră că orice focar neoplazic ar trebui măsurat pentru a verifica dacă dimensiunea medie a tumorilor unifocale a fost mai mică decât în cazurile tumorilor multifocale atunci când a fost utilizată o măsurătoare agregată a tumorilor [87].

Informațiile pre-operatorii cât mai precise, legate de dimensiunile și localizarea leziunilor multifocale sunt importante pentru un management optim al cazurilor de chirurgie conservatoare.

Mamografia a fost stabilită ca fiind investigația fundamentală imagistică în diagnosticarea patologiilor sânelui.

Cele mai frecvente cauze ale rezultatelor fals negative ale mamografiei în ceea ce privește diagnosticarea cancerului de sân includ: în principal, densitatea crescută a parenchimului glandular care poate masca expresia radiologică patologică, în special în absența microcalcificărilor, erorile de tehnică precum și interpretarea incorectă a constatărilor suspecte [88] [89]. Aceste rezultate sunt în concordantă cu concluziile lui Mendelson et al., care au evaluat densitatea mamară ca predictor al detectării leziunilor mamografice [90]. Ecografia este o metodă complementară utilă în detectarea tumorilor suplimentare care au scăpat de detectarea mamografică [91][92]. Ecografia poate detecta tumorile mici în țesutul glandular, dar nu este la fel de utilă în țesutul gras sau în caracterizarea morfologiei sau a dimensiunii calcificărilor [88] [90].

Conform literaturii de specialitate, sensibilitatea mamografică / sonografică nu depășește 60-63% [89], astfel putem specula că focarele maligne nedetectate în țesutul mamar rămas după BCS nu trebuie să afecteze rata generală de supraviețuire a pacienților, după cum arată studiile randomizate care compară mastectomia cu chirurgia conservatoare [93]. Radioterapia

postoperatorie are un rol major în reducerea riscului de recidivă tumorală ipsilaterală la pacienții tratați conservator [94]. Aceste argumente ar putea pune sub semnul întrebării necesitatea unei diagnosticări pre-operatorii precise a MMBC utilizând RMNul pentru a detecta toate focarele satelit din jurul leziunii principale pentru a determina exact impactul imagisticii asupra ratei de recurență și asupra supraviețuirii globale a pacienților cu cancer de sân.

În analiza de față nu s-a putut preciza caracterul radiologic multifocal sau multicentric preoperator datorită provenienței evaluărilor ecografice și mamografice din diferite centre, cu diferite standarde de diagnostic și interpretare și datorită absenței datelor corespunzătoare la mai mult de jumătate din pacientele din grupul țintă.

În cazul cancerelor simultane, poate apărea subdiagnosticarea în timpul evaluării preoperatorii, atât la examenul mamografic cât și la cel ecografic, dar și post operator, la examenul histopatologic. Într-adevăr, prevalența raportată a MMBC variază foarte mult în literatură. Într-o meta analiză publicată de Vera-Badillo et al, ce a inclus 67557 paciente, rata de tumori multicentrice/multifocale a fost de 9,5%, respectiv 6434 paciente [95] . În studiul AMAROS, tumorile mamare multifocale ale aceleiași cadran au fost incluse după anul 2008 și au reprezentat 33% din cazuri [96].

Această variație se poate datora lipsei standardizării examinărilor paraclinice cât și lipsei unei definiții standardizate a MMBC.

Din totalul pacientelor incluse în lotul acestui studiu, cancerele de sân multifocale/multicentrice au avut o incidență de 8,4%. În aproape toate cazurile, diagnosticul a fost pus post operator, la examenul histopatologic.

În cadrul studiului efectuat, pacientele cu MMBC au fost comparate cu pacientele cu cancer de sân unifocal, prin analizarea diferențelor dintre caracteristicile clinice și patologice ale celor 3 subgrupuri. În ceea ce privește vârstă pacientelor sau statusul menopauzal, nu au fost

găsite diferențe, fapt ce nu este în concordanță cu datele găsite în literatură, cel mai probabil din cauza numărului mic de paciente incluse în studiul de față. Spre exemplu, Heba G. El-Sheredy et al. într-un studiu publicat în 2016 [97] au concluzionat că pacientele cu cancer de sân multicentric sau multifocal sunt în general mai tinere și aflate în premenopauza, în comparație cu cele diagnosticate cu cancer de sân unifocal.

În analiza de față, cancerul de sân MF / MC a fost asociat cu un număr de factori prognostici adversi, descriși în literatură, cum ar fi numărul de ganglioni ce prezintă efracție capsulară ($p=0,016$) și invazia limfovaculară tumorală ($p=0,075$). De asemenea, am remarcat o diferență în ceea ce privește gradul de diferențiere tumorală.

În ceea ce privește afectarea ganglionară metastatică, independent de prezența extensiei extracapsulare, în studiul de față nu s-au găsit diferențe semnificative.

Studii anterioare au arătat o tendință la corelație a statusului multicentric al tumorilor mamare cu invazia ganglionară metastatică.

Într-un studiu publicat în 2002 Andrea et al. [98], pe un lot de 122 de paciente cu cancer de sân MC/MF, dintre care în 95 de cazuri acestea s-au găsit 2 tumori, 22 de cazuri cu 3 tumori și 5 dintre cazuri cu 4 tumori. Rezultatele acestui studiu au descris un risc crescut de afectare ganglionară în cazul cancerelor multifocale/multicentrice în comparație cu boala unifocală, când a utilizat diametrul celei mai mari tumori, pentru a înregistra dimensiunea tumorii. Cu toate acestea, atunci când un agregat al diametrelor componentelor invazive a fost utilizat, cancerelor de sân unifocale și multifocale/multicentric au avut o frecvență similară a afectării ganglionare, rezultate similare cu cele ale studiului de față.

Într-un studiu realizat de Cabioglu et al. [99] între 1990 și 2002, pe un lot de 1322 de paciente, dintre care 147 cu cancer de sân MC/MF, acesta a concluzionat că pacientele cu cancer de sân multifocal/multicentric prezintă o frecvență mai mare de metastazare ganglionară atunci

când cel mai mare diametru a fost luat în calcul, ca o estimare a dimensiunii tumorii. Pacientele cu carcinom mamar unifocal stadiile T1 (35%) și T2 (49%) au fost comparate cu pacientele cu carcinom mamar MF / MC stadiile T1 (48%) și T2 (67%). A existat o asociere semnificativă între tumorile MF / MC și frecvența ganglionilor limfatici axilari afectați ($P = 0,05$ pentru tumorile MF / MC stadiul T1 și $P = 0,003$ pentru tumorile MF / MC stadiul T2). Prin utilizarea sumei diametrului componentei invazive, frecvența pozitivității ganglionilor limfatici a fost semnificativ mai mare la pacienții cu MF / MC față de pacienții cu UF. Cele cu stadiul T1 (35%) și T2 (49%) din subgrupul pacientelor cu cancer unifocal au fost comparate cu pacientele cu cancer de sân multifocal / multicentric stadiul T1 (49%) și stadiul T2 (61%) ($P = 0,08$ pentru tumorile MF / MC stadiul T1 și $P = 0,046$ pentru tumorile MF / MC stadiul T2).

Pe de altă parte, în studiul de față am găsit diferență nesemnificativă statistic între multifocalitatea/ multicentricitatea și gradul tumoral crescut, ER supraexpresia HER2. În contrast cu constatările noastre, Lynch et al. a descris o asociere semnificativă între tumorile multifocale/ multicentrice și gradul de diferențiere tumorală G3 ($P < 0,001$) și pozitivitatea genei Her2 ($P = 0,001$).

La fel ca și în studiul nostru, Cabioglu et al. [99] nu a constatat diferențe semnificative statistic între cele trei grupuri atunci când pacientele cu cancer de sân unifocal și cancer de sân multifocal/multicentric au fost comparate în funcție de vârstă și componenta in situ.

În ceea ce privește tratamentul chirurgical nu am descoperit o diferență statistic relevantă între pacientele cu cancer de sân multicentric/multifocal tratate prin chirurgie conservatoare și cele tratate prin mastectomie radicală. Unul dintre motivele care ar putea explica acest rezultat, este cel mai probabil numărul mic de paciente din lotul cu cancer de sân multicentric/multifocal comparativ cu pacientele diagnosticate cu cancer de sân unifocal. Acest rezultat este neconcordanț cu datele descrise în literatură, deoarece majoritatea chirurgilor preferă mastectomia în cazul diagnosticelor de focare tumorale multiple, deoarece canceretele de sân

MF / MC pot fi contraindicație pentru chirurgia conservatoare a sânului. În plus, examinarea anatomo-patologică a întregului sân permite descoperirea unor focare suplimentare de cancer.

O dată cu creșterea utilizării ecografiei mamare bilaterale și a RMNului mamar, sunt diagnosticate din ce în ce mai des cancere de sân multicentrice și multifocale. Wilkinson et al. [100] a raportat o rată de 15% de detectare a cancerelor de sân MC/MF în comparative cu Mamografie

Caracterizarea și managementul cancerului de sân multifocal și multicentric este un subiect din ce în ce mai important, deoarece incidența diagnosticului crește. Prevalența reală a cancerului mamar ipsilateral multiplu (MIBC) este necunoscută datorită variațiilor în definiții, detectare și eșantionare anatomo-patologică. Imbunătățirea screening-ului mamografic, creșterea utilizării ecografiei la nivelul sânului și, în mod semnificativ, utilizarea crescută a RMN-ului de sân pentru planificarea tratamentului chirurgical au crescut detectarea preoperatorie a leziunilor multiple. Această tendință spre creșterea detecției preoperatorie a MIBC contribuie probabil la creșterea ratelor de mastectomie. Pe baza studiilor din trecut, retrospective, cu un număr mic de pacienți, care au sugerat o rată inacceptabil de mare de recidiva locală la femeile cu MIBC care au beneficiat de terapie de conservare a sânilor (BCT), mulți chirurghi continuă să recomande mastectomie pentru aceste paciente.

Mai recent, mai multe studii retrospective au raportat rate scăzute de recidivă la nivel local (LR) în urma BCT în populația MIBC. Unul dintre cele mai mari dintre aceste studii, realizat de Gentilini et al., a analizat 476 de pacienți tratați cu BCT pentru MIBC între 1997 și 2002 [101]. În ciuda bolii relativ avansate în populația studiată (55% dintre toate pacientele cu metastaze ganglionare), rata de recidivă locală din acest studiu a fost de 5,1% la 5 ani. Acest LR este similar cu ratele de recurență în populația de cancer mamar unifocal (UF). Autorii au concluzionat că terapia chirurgicală conservatoare este o opțiune rezonabilă pentru femeile cu MIBC. Rezultatele unui studiu recent realizat de Ataseven et al. sprijină suplimentar argumentul pentru chirurgia conservatoare a sânului în populația MIBC [102]. Acest studiu a analizat

managementul chirurgical al femeilor cu boală multifocală (MF) sau multicentrică (MC) tratată cu chimioterapie neoadjuvantă. Pacientele cu cancer de sân operabil sau local avansat, care au fost înrolate în mai multe studii, au fost evaluate din punct de vedere al supraviețuirii fără recidivă locală (LRFS), supraviețuirea fără boală (DFS) și supraviețuirea globală (OS). Un total de 6134 de paciente au fost incluse în studiu, dintre care 13,4% au fost diagnosticate cu cancer MF și 9,5% cu boală multicentrică. Studiul a concluzionat că la pacientele cu margini negative sau un răspuns patologic complet nu a existat o diferență statistic semnificativă în LRFS la compararea UF cu boala MIBC. De notat, acest studiu a demonstrat, de asemenea, o scădere semnificativă a OS la femeile cu boală MC comparativ cu femeile cu UF sau MF boală.

Studiul realizat de Kanurmuri et al. [103], oferă o revizuire amănunțită a publicațiilor care au studiat biologia și comportamentul MIBC. Acest studiu concluzionează că boala MC, dar nu MF, reprezintă o formă distinct mai virulentă a cancerului mamar care prezice o agravare a OS. Femeile cu cancer mamar MC au fost mai tinere cu rate mai mari de pozitivitate nodală și LVI. Studiul subliniază importanța definițiilor îmbunătățite și caracterizarea MIBC pentru a prognoșta mai bine rezultatele pacientului. Formele de cancer mamar MF și MC par să aibă fenotipuri distincte-a căror înțelegere poate duce la o terapie locală mai adaptată pentru aceste paciente. Acest studiu identifică, de asemenea, oportunități de îmbunătățire a ratelor locale și sistemice de recurență la femeile cu MIBC prin utilizarea subtipării moleculare pentru a evalua heterogenitatea dintre focarele separate ale bolii. Cu toate acestea, acest studiu descriptiv nu oferă date despre LR și, prin urmare, nu face recomandări pentru terapia locală. Lynch și colab. a caracterizat și a analizat comportamentul MIBC în comparație cu boala UF în două publicații. Ca și în studiul Kanurmuri, Lynch diferențiază MC de boala MF. Spre deosebire de studiul Kanurmuri, Lynch a constatat că atât boala MF, cât și boala MC sunt asociate cu vârstă mai mică de diagnostic și cu stadiul T și N mai mare. Toatele pacientele cu boală MC din cadrul acestui studiu au avut mastectomie; 256 de paciente au fost tratate pentru boala MF și 38% au suferit BCT fără o creștere semnificativă a LR în comparație cu boala UF, în ciuda biologiei tumorale mai agresive [103].

Contrastul dintre valorile extrem de ridicate ale recidivei locale din studiile din trecut și cele raportate în aceste studii mai recente este explicat în mai multe moduri. Studiile moderne beneficiază de o analiză exactă a marjelor, de prescripție de rutină a terapiilor țintite și de utilizarea sporită a terapiei sistemice. Sensibilitatea îmbunătățită a multiplelor modalități imagistice a dus la detectarea mai devreme a tumorilor mai mici cu metastaze nodale mai puține. Detecția anterioară reduce mortalitatea specifică cancerului de sân, dar, de asemenea, beneficiază pacienții prin îmbunătățirea LR.

Managementul chirurgical al MIBC rămâne controversat, deși dovezile semnificative din studiile recente susțin utilizarea chirurgiei conservatoare a sânilor la pacienții selectați în mod corespunzător. Sunt necesare mai multe date. Alliance Z11102 a fost conceput pentru a evalua prospectiv fezabilitatea BCT pentru MIBC. Acest studiu cu un singur braț a evaluat ratele locale de recurență și satisfacția cosmetică la femeile care au fost supuse BCT pentru MIBC. Rezultatele din acest studiu, care se acumulează în prezent, va spori înțelegerea opțiunilor chirurgicale disponibile pentru aceste paciente.

Concluziile studiului făcut de Ataseven et al. [103] pe un lot de 6134 de paciente, au fost în favoarea chirurgiei conservatoare pentru pacientele cu cancer de sân multifocal sau multicentric, în cazurile atent selecționate, ce au beneficiat de chimioterapie neoadjuvantă, atunci când se pot obține margini de rezecție negative sau un răspuns histopatologic complet.

Apoi un alt motiv pentru care abordarea chirurgicală nu diferă semnificativ este pentru că nu a fost diagnosticat preoperator ci postoperator.

În plus, am constatat că pacientele cu cancere multifocale au fost mai predispuse să primească chimioterapie adjuvantă cu antraciline, comparativ cu cele cu cancer de sân unifocal ($P=0,017$). Am găsit o diferență nesemnificativă între cele trei grupuri în ceea ce privește terapia hormonală ($P = 0,095$), 100% dintre pacientele cu cancere de sân multicentrice primind tratament hormonal prin inhibitori de aromatază, în comparație cu lotul de paciente cu cancer unifocal

unde doar 79% dintre acestea au primit acest tip de tratament. Aceste rezultate au fost în conformitate cu rezultatele unui studiu efectuat de Lynch și colab.[104].

Tendința de a folosi acest tratament pe bază de antracicline și inhibitori de aromataza există, deoarece statusul multifocal este considerat un factor de prognostic negativ și drept urmare recomandările ghidurilor interenationale sunt în favoarea unui tratament adjuvant maximalist [105].

Folosind analiza de regresie multivariată Cox a pentru a evalua impactul MF / MC asupra ratelor de supraviețuire, după ajustarea pentru alți factori, numai stadiul clinic, chimioterapia adjuvantă și multifocalitatea/multicentricitatea au fost predictorii independenți ai unor rate scăzute de supraviețuire fără boală și overall survival. Pe de altă parte, am concluzionat că vârsta la momentul diagnosticului, ER și PR, metastazarea nodulilor limfatici, gradul tumorii și expresia Her-2 / neu nu au arătat nici un impact asupra cancerului de sân în ceea ce privește DFS sau OS în cadrul grupurilor studiate.

Durata medie de monitorizare a pacientelor a fost de 36 de luni (cu un interval cuprins între 1-124 luni). Șaptezeci și patru de paciente (16,7%) au avut recidive locoregionale după cum urmează: 66 (16%) din grupul cu cancer unifocal, 5 (18,5%) din grupul multifocal și 4 (36,4%) din grupul de paciente cu cancer multicentric. Nu s-a decelat o diferență relevantă statistic în ceea ce privește rata de supraviețuire fără recidivă locoregională între cancerul de sân unifocal (84%), cancerul multifocal (81,5%) și cancerul multicentric (63,6%) ($p=0,196$).

Pentru a evalua impactul independent al MF și MC asupra RLL, am aplicat un model multivariat Cox cu riscuri proporționale. Factorii de risc care au fost semnificativi în analiză univariată au fost vârstă, dimensiunea tumorii, gradul tumoral, subtipul histologic și hormonoterapia adjuvantă.

Pe analiza multivariată, doar vârstă > 50 de ani, un grad înalt tumoral și limita marginilor de rezecție au crescut în mod independent riscul de RLL al tumorii. Tumorile MF (hazard ratio [HR]: 0,61; 95% interval de încredere [CI]: 0,32 – 1,54; p = 0,48), tumori MC (HR: 1,28; 95% CI: 0,56 – 3,42; p=0,52), iar cele două subtipuri combinate MF/MC (HR: 0,94; 95% CI: 0,51 – 1,76; p=0,79) nu sunt considerate a fii factori independenți pentru apariția recidivelor.

După efectuarea aceleiași analize de regresie multivariată Cox, Joergensen et al., a concluzionat că multifocalitatea este un factor semnificativ de prognostic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS), dar nu și pentru OS [106]. Într-un studiu realizat de Lynch et al. [107], analiza de regresie multivariată Cox a fost aplicată pentru a evalua factorii de risc care au fost semnificativi în funcție de analiza univariată. Multifocalitate și multicentricitate precum și utilizarea chimioterapiei adjuvante nu au fost factori predictorii independenți de supraviețuire, rezultat ce nu este în concordantă cu rezultatele noastre.

Din cele 11 cazuri de pacienți cu cancer de sân multicentric, 9 dintre acestea au fost diagnosticate după anul 2010, având avantajele unei explorări radiologice cu sensibilitate și specificitate crescute.

De asemenea, din același lot de pacienți, 5 dintre ele au fost de asemenea operate după anul 2010 prin chirurgie conservatoare. Fapt ce poate fi justificat prin noile ghiduri ce sugerează că abordarea conservatoare alături de radioterapie poate fi folosită în anumite cazuri atent selecționate.

Din totalul de 38 de pacienți cu cancer de sân sincron multiplu, toate au urmat tratament sistemic, iar 33 dintre acestea au primit și radioterapie (EBR); 24 au urmat hormonoterapie, iar din restul de 14, 6 au avut tumori ce nu necesitau hormonoterapie (fie tumori triplu-negative fie tumori HER2 pozitive, iar pentru 8 dintre pacienți nu s-au găsit date referitoare la acest tip de tratament postoperator.

În ceea ce privește cele 9 paciente la care s-a înregistrat recidivă tumorală locoregională, toate aceste paciente au beneficiat de radioterapie externă.

Tipul de chirurgie/ abord chirurgical radical versus conservator s-a găsit a fii corelat semnificativ cu rezultatul patologic al tumorii pT ($p=0,04$), cu numărul de ganglioni afectați pN ($p=0,023$) și marginal cu dimensiunea componentei invazive ($p=0,068$) și cu efracția capsulară ganglionară ($p=0,078$).

Bibliografie selectiva

Bibliografie

Breast cancer incidence statistics. In <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/incidence/uk-breast-cancer-incidence-statistics> . Accessed 10 July 2013.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. and Bray, F. (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 136: E359–E386. doi:10.1002/ijc.2921

Ferlay, J. et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 *European Journal of Cancer* , Volume 49 , Issue 6 , 1374 – 1403

World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012 [December 9, 2012]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.

Pizot C., Boniol M., Boyle P., Autier P., Trends in breast cancer mortality in thirty European countries, 9th European Breast Cancer Conference 2014 Glasgow, Scotland, O-410

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.

Hartz AJ, He T. Cohort study of risk factors for breast cancer in post menopausal women. *Epidemiol Health*. 2013;35:e2013003

Korde LA. Male breast cancer: a Study in Small Steps. *Oncologist*. 2015;20(6):584–5.

Gary H. Lyman, Mark R. Somerfield, Linda D. Bosserman, Cheryl L. Perkins, Donald L. Weaver, Armando E. Giuliano. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;10:1-4

EL-SHEREDY, Heba G. et al. Multifocal/Multicentric versus Unifocal Breast Cancer: What is

the Difference?. **Middle East Journal of Cancer**, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 69-78, apr. 2016. ISSN 2008-6687.

Chen K, Liu J, Zhu L, Su F, Song E, Jacobs LK. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: A NCDB analysis. *Oncotarget*. 2015;6(37):40127-40140.

Chagpar AB. The axilla: current management including sentinel node and lymph edema. In: Dixon JM, editor. *Breast surgery*. London: Elsevier; 2014. Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ, Eva S, Sahin AA. Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation. *Cancer*. 2002;94:1910–6.

Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2006;200:20–7

Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:735–42.

Tsuda H, Hirohashi S. Identification of multiple breast cancers of multicentric origin by histological observations and distribution of allele loss on chromosome 16q. *Cancer Res* 1995;55(15):2295-8

Wa CV, De Vries S, Chen YY, Waldman FM, Hwang ES. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization to define the relationship between multiple synchronous tumors. *Mod Pathol* 2005;18(4):591-7

Dawson PJ, Baekey PA, Clark RA. Mechanisms of multifocal breast cancer; an

immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1995;26(9):965-9

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FI, Trotti A. *AJCC cancer staging Manual*. Ed 7. Chicago: Springer; 2010

Fowble B, Yeh IT, Schultz DJ, Solin LJ, Rosata EF, Jardines L, et al. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease of diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:567-73.

Chua B, Ung O, Taylor R, Boyges J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg* 2001;71(12):723-8.

Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thierault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:735-42

Lista lucrărilor științifice publicate:

1. A.Milulescu, L. Di Marino, N Peradze, A. Toesca Management of Multifocal-Multicentric Breast Cancer: Current Perspective; Chirurgia (Bucur). 2017 Jan-Feb;112(1):12-17. doi: 10.21614/chirurgia.112.1.12.
2. A. Milulescu, S. Ilie, A. Toesca, A. Filipescu, N. Clim, M. Mitran, R. Vladareanu A retrospective study on multifocal and multicentric vs. unifocal breast cancer. Preliminary results ; Gineco.eu Scopus CiteScore 0.12, pp 59-64, DOI:10.18643/gieu.2017.59