

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

**INFLUENȚA CHIMIOTERAPIEI ȘI A RADIOTERAPIEI
ASUPRA RECONSTRUCȚIEI MAMARE CU IMPLANTURI
DUPĂ REZECȚIE ONCOLOGICĂ**

REZUMAT

Conducător științific:

PROF. EMERIT DR. IOAN LASCĂR

Doctorand:

Dr. Iulia Gabriela Stan

2017

MOTTO

“INVICTUS”

Această lucrare este dedicată femeilor ce au contribuit la realizarea ei; femei ce nu au renunțat în lupta cu cancerul mamar și care continuă să lupte pentru a-și recăpăta încrederea în sine, starea de bine și feminitatea.

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ	Error! Bookmark not defined.
1. ANATOMIA SÂNULUI – ASPECTE ANATOMO – CLINICE	Error! Bookmark not defined.
1.1 Arhitectura sânului ideal.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Parenchimul glandular.....	Error! Bookmark not defined.
1.3. Vascularizația.....	Error! Bookmark not defined.
1.4. Inervația.....	Error! Bookmark not defined.
1.5. Suportul osos și muscular	Error! Bookmark not defined.
2. CANCERUL DE SÂN	Error! Bookmark not defined.
2.1 Date statistice	Error! Bookmark not defined.
2.2. Modalități de Diagnostic imagistic	Error! Bookmark not defined.
2.2.1. Mamografia.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.2. Ultrasonografia.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.3. Rezonanța Magnetică Nucleară	Error! Bookmark not defined.
2.2.4. Imagistică nucleară.....	Error! Bookmark not defined.
2.3. Modalități de Diagnostic Histopatologic – Biopsia leziunilor mamare	Error! Bookmark not defined.
Bookmark not defined.	
2.3.1. Aspirația cu ac subțire (fine needle aspiration).....	Error! Bookmark not defined.
2.3.2. Biopsia cu ac gros (core biopsy)	Error! Bookmark not defined.
2.3.3. Biopsia excizională	Error! Bookmark not defined.
2.4. Stadializarea cancerului mamar	Error! Bookmark not defined.
2.5. Factori predictivi și de prognostic în cancerul invaziv	Error! Bookmark not defined.
2.5.1. Status-ul ganglionilor axilari	Error! Bookmark not defined.
2.5.2. Receptorii hormonali (ER, PR).....	Error! Bookmark not defined.
2.5.3. HER-2/neu	Error! Bookmark not defined.
2.5.4. Antigenul Ki - 67	Error! Bookmark not defined.

2.5.5. Invazia limfo-vasculară	Error! Bookmark not defined.
2.6. Selectarea pacienților	Error! Bookmark not defined.
3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI DE SÂN.....	Error! Bookmark not defined.
3.1. Chirurgia conservatoare a sânului.....	Error! Bookmark not defined.
3.2. Chirurgia oncoplastică.....	Error! Bookmark not defined.
3.3. Mastectomia - terminologie și tehnică	Error! Bookmark not defined.
3.3.1. Indicații pentru mastectomie.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.2. Mastectomia profilactică	Error! Bookmark not defined.
3.3.3. Mastectomia subcutanată.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.4. Mastectomie subcutanată cu păstrarea complexului areolo-mamelonar	Error! Bookmark not defined.
3.3.5. Mastectomie radicală modificată	Error! Bookmark not defined.
4. TRATAMENTUL NON – CHIRURGICAL AL CANCERULUI DE SÂN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1. Chimioterapia neo-adjuvantă.....	Error! Bookmark not defined.
4.2. Terapia adjuvantă.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.1. Terapia sistemică – citotoxică.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.2. Terapia hormonală.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.3. Terapia biologică.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.4. Terapia locală - Radioterapia.....	Error! Bookmark not defined.
5. RECONSTRUCȚIA SÂNULUI DUPĂ MASTECTOMIE.....	Error! Bookmark not defined.
5.1. Obiectivele reconstrucției mamare.....	Error! Bookmark not defined.
5.2. Consilierea pre-operatorie	Error! Bookmark not defined.
5.3. Reconstrucția imediată	Error! Bookmark not defined.
5.4. Reconstrucția amânată a sânului.....	Error! Bookmark not defined.
6. TEHNICI ALE RECONSTRUCȚIEI MAMARE	Error! Bookmark not defined.
6.1. RECONSTRUCȚIA CU EXPANDER/ IMPLANT	Error! Bookmark not defined.

6.1.1. Implanturile mamare – scurtă prezentare	Error! Bookmark not defined.
6.1.2. Tipuri de implanturi mamare	Error! Bookmark not defined.
6.1.3. Reconstrucția cu implant fără expandare tisulară	Error! Bookmark not defined.
6.1.4. Reconstrucția prin expandare tisulară controlată urmată de plasarea implantului	Error! Bookmark not defined.
6.2. RECONSTRUCȚIA SÂNULUI CU ȚESUT AUTOLOG	Error! Bookmark not defined.
6.2.1. Lamboul musculo-cutanat de drept abdominal transvers (TRAM) și variante ale acestuia	Error! Bookmark not defined.
6.2.2. Lamboul cutaneo-grăsos sub-ombilical pe perforante din artera epigastrică inferioară profundă (DIEP)	Error! Bookmark not defined.
6.2.3. Lamboul cutaneo – grăsos sub – ombilical pe perforante din artera epigastrică inferioară superficială (SIEA)	Error! Bookmark not defined.
6.2.4. Lamboul muscular sau musculo-cutanat de latissimus dorsi	Error! Bookmark not defined.
6.2.5. Lambourile musculo-cutanate gluteale (inferior și superior) transferate micro-chirurgical.....	Error! Bookmark not defined.
6.2.6. Lamboul musculo-cutanat tensor al fasciei lata transferat micro-chirurgical ...	Error! Bookmark not defined.
6.2.7. Lamboul antero-lateral de coapsă transferat micro-chirurgical	Error! Bookmark not defined.
6.2.9. Lamboul musculo-cutanat de gracilis transferat micro-chirurgical	Error! Bookmark not defined.
6.2.10. Reconstrucția sânelui cu omentum	Error! Bookmark not defined.
6.2.11. Reconstrucția sânelui prin injectarea de grăsime....	Error! Bookmark not defined.
7. ATITUDINEA CHIRURGICALĂ ASUPRA SÂNULUI CONTRALATERAL...	Error! Bookmark not defined.
8. RECONSTRUCȚIA COMPLEXULUI AREOLO-MAMELONAR	Error! Bookmark not defined.
II. PARTEA SPECIALĂ.....	Error! Bookmark not defined.

9. STUDIUL HISTO-MORFOLOGIC	5
9.1. PARTICULARITATI HISTOPATOLOGICE IN RECONSTRUCȚIA CU IMPLANT MAMAR	Error! Bookmark not defined.
9.1.1. CAPSULA PERIPROTETICĂ – aspecte histopatologice	Error! Bookmark not defined.
9.1.2. CONTRACTURA CAPSULARĂ – aspecte histopatologice	Error! Bookmark not defined.
9.1.3. CONTRACTURA CAPSULARĂ – factori etiologici	Error! Bookmark not defined.
10. SCOPUL ȘI OBIECTIVUL STUDIULUI	5
10.1. MATERIAL ȘI METODĂ	6
10.2. IMAGINI REPREZENTATIVE	9
11. PRELUCRAREA ȘI ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR	13
11.1. CULEGEREA DATELOR ȘI ANALIZA STATISTICĂ A ACESTORA	13
11.2. ANALIZA PRELIMINARĂ A DATELOR	Error! Bookmark not defined.
11.3. DISCUȚII PE BAZA LITERATURII DE SPECIALITATE ȘI A REZULTATELOR OBTINUTE ÎN STUDIUL HISTO-MORFOLOGIC	14
12. STUDIUL RETROSPECTIV	23
12. 1. Evaluare a literaturii de specialitate cu privire la implanturile pe bază de silikon raportată de Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (265 –268)	Error! Bookmark not defined.
12.2. RECONSTRUCȚIA MAMARĂ – alegerea momentului reconstructiv, efectele chimio și radioterapiei și complicațiile asociate	Error! Bookmark not defined.
12.3. Complicațiile și reacțiile adverse ale radioterapiei administrate postmastectomie	Error! Bookmark not defined.
12.4. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI RETROSPECTIV	23
MATERIAL ȘI METODĂ	23
13. PREZENTAREA REZULTATELOR	24
III. CAZURI REPREZENTATIVE ȘI DISCUȚII	Error! Bookmark not defined.
CONCLUZIILE	37

BIBLIOGRAFIE.....**Error! Bookmark not defined.**

PARTEA SPECIALĂ

STUDIUL HISTO-MORFOLOGIC

SCOPUL ȘI OBIECTIVUL STUDIULUI

Scopul acestui studiu statistic este evaluarea comparativă din punct de vedere histopatologic a influenței chimioterapiei și radioterapiei asupra reconstrucției sânelui cu implanturi mamare după mastectomie totală modificată, având un lot martor ne-expus terapiei adjuvante.

Pentru atingerea scopului descris, am efectuat acest studiu histopatologic asupra fragmentelor de capsulă periprotetică prelevate de la paciente internate în Clinica de Plastică și Microchirurgie reconstructivă a Spitalului Clinic de Urgență “Prof. Dr. Agrippa Ionescu” pentru reintervenție chirurgicală după reconstrucție mamară cu implanturi și paciente internate în clinici private pentru reintervenție chirurgicală după augmentare mamară (lotul martor) din perioada mai 2013 – iunie 2017.

Obiectivul studiului a fost evaluarea comparativă a caracteristicilor histopatologice a probelor în ceea ce privește

- Grosimea media a capsulei periprotetice
- Prezența/ absența vascularizației
- Prezența/ absența alfa smoothmuscleactin (alfa SMA)
- Prezența/ absența mastocitelor
- Prezența/ absența metaplaziei sinoviale

Criteriile de includere în studiu

- Paciente diagnosticate în antecedente cu cancer de sân pentru care s-a practicat mastectomie totală modificată, urmată de terapie adjuvantă (chimio/radioterapie) și reconstrucție cu implant mamar plasat submuscular sau în asociere cu lambou pediculat latissimusdorsi
 - Paciente cu augmentare mamară cu implanturi plasate submuscular ne-expuse la chimio-radioterapie
 - Perioada de expunere la implant peste 12 luni
 - Motivul pentru care s-a reintervenit chirurgical –

- schimbarea expanderului cu implant,
- contractura capsulară în cazul expunerii anterioare la terapie adjuvantă
- înlocuirea / re poziționarea implantului sau renunțarea la implant la cererea pacientei, în cazul celor cu augmentare mamară
- Implantul / expanderul utilizat să aibe suprafață texturată

Criteriile de excludere

- Prezența infecției aparentă clinic la nivelul sânului
- Modificări tisulare severe după radioterapie – radiodermita
- Afecțiuni consumptive severe ex. diabet zaharat decompensat
- Posibilitatea asocierii unor procese neoplazice cu altă localizare (ex. cancerul pulmonar, tub digestiv)
- Boli neuro-psihiatrice severe
- Afecțiuni infecto-contagioase

De menționat – în studiu NU au fost incluse cazurile cu contractură severă periprotetică (stadiul III, IV Baker) după augmentare mamară

Inițial, studiul a cuprins 42 de fragmente prelevate intraoperator din peretele anterior al capsulei periprotetice în momentul înlocuirii expanderului cu implant definitiv, înlocuirea implantului cu altul de dimensiuni diferite sau re poziționarea implantului.

Au fost excluse din studiu 12 probe deoarece perioada de expunere la expander a fost mai mică de 6 luni – cele prelevate la momentul schimbării expander-ului cu implant definitiv.

Astfel, **loturile finale** au fost formate din

- 12 probe obținute de la paciente cu reconstrucție mamară și expunere anterioară la chimio/radioterapie
- 10 probe de la paciente cu reconstrucție mamară și expunere anterioară numai la chimioterapie
- 8 probe de la paciente cu augmentare mamară ne-expuse terapiei adjuvante

10.1. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a desfășurat pe trei loturi de fragmente de capsulă periprotetică prelevate intraoperator (sub anestezie generală) – 2 loturi conținând fragmente de la paciente expuse

chimio și radioterapiei **anterior** reconstrucției sânelui cu implanturi după mastectomie și internate în clinica de Chirurgie Plastică a Spitalului Clinic de Urgență “Prof. Dr. Dr. Agrippa Ionescu” și un lot cu fragmente prelevate de la paciente internate în domeniu privat cu augmentare mamară cu implanturi (lotul martor).

Toate pacientele au fost informate asupra acestui element important din cursul actului chirurgical și au acceptat participarea la studiu prin semnarea consimțământului informat al pacientului.

Fragmentele capsulare au fost trimise Laboratorului de Anatomie Patologica (LAP) pentru evaluarea histopatologică a Spitalului Clinic de Urgență “Prof. Dr. Agrippa Ionescu”.

Histologie

Fragmentele de capsulă periprotetică recepționate în LAP au fost evaluate macroscopic, orientate, fixate în formol neutru tamponat 10% și procesate de rutină, conform protocoalelor de lucru ale laboratorului, până la stadiul de bloc de parafină.

S-au efectuat secțiuni cu grosimea de 3 μ pentru obținerea preparatelor histologice colorate uzual hematoxilină-eozină (H&E).

Pentru prezentul studiu, pe preparatele uzuale au fost evaluați următorii parametri:

- **grosimea medie a capsulei periprotetice**, măsurată prin 5 măsurători spațiate ale capsulei pe o imagine cu magnificație x4cu ajutorul unui software de captură și analiza a imaginii **cellSens Standard (Olympus)**. Capsula a fost definită ca și stratul de fibre de colagen cel expus la suprafața cu implantul(protocol realizat de Janine M. Bui și echipa (x)
- **prezența sau absența vascularizației;**
- **prezența sau absența metaplaziei sinoviale.**

Imunohistochimie (IHC)

S-au efectuat secțiuni adiționale pentru evaluare IHC, cu grosimea de 3μm.

Anticorpii utilizați au fost următorii:

- **Actin, Smooth Muscle, monoclonal, clona 1A4 (Cell Marque), pentru evidențierea miofibroblastelor;**
- **CD117, c-kit, monoclonal, clona YR145 (Cell Marque), pentru evidențierea mastocitelor.**

Secțiunile întinse pe lame încărcate pozitiv au fost imersate în EDTA pH8 și supuse pre-tratamentului termic folosind aparatul de demascare a situsurilor antigenice Lab Vision™ PT Module conform protocolului standard recomandat de către producător.

Diluțiile anticorpilor au fost 1:500 pentru Actin, respectiv 1:500 pentru CD117.

Pentru detecție și vizualizare s-a utilizat kitul UltraVision Quanto DetectionSystem HRP Polymer (Thermo Scientific).

Parametrii evaluați au fost următorii:

- miofibroblaste pozitive pentru Actin: absente sau prezente;
- prezența infiltratului mastocitar: minim (≤ 5 celule CD117 pozitive/mm²) sau marcat (> 5 celule CD117 pozitive/mm²)

10.2. IMAGINI REPREZENTATIVE

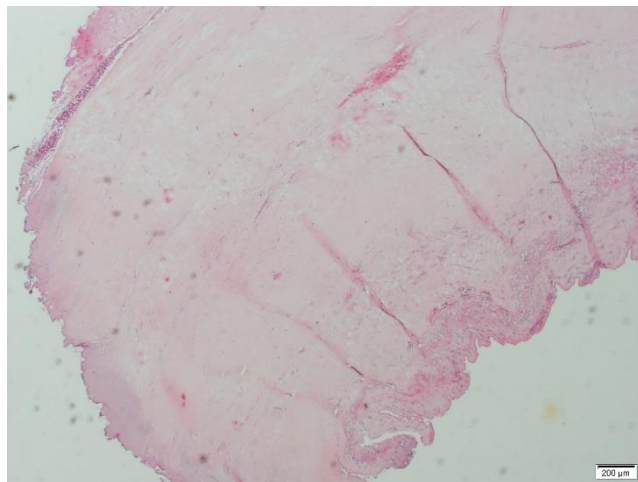


Figura 10.1 – Cea mai groasă capsulă din studiu (1273μm), prelevată de la o pacientă cu antecedente de chimio/radioterapie înainte de reconstrucție (H&e, Ob. 4x).

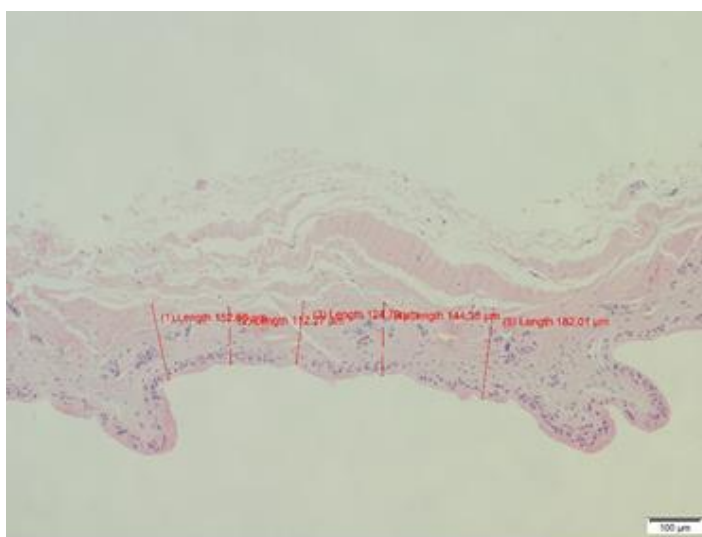


Fig 10.2. Capsula cu grosimea cea mai mică, de 95.6 μm, a fost prelevat de la o pacientă cu augmentare mamară care a solicitat înlocuirea implanturilor mamare cu unele mai mari în dimensiune. Deasemnea, detaliu privind tehnica evaluării grosimii medii a capsulei periprotetice prin 5 măsurători spațiate. (Colorație H&E, Ob. 10x).

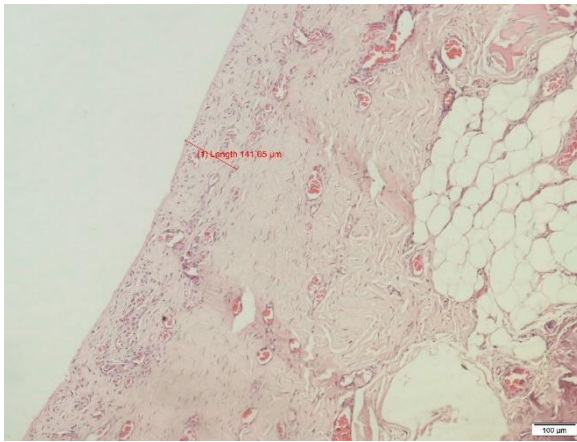


Figura 10. 3 – Aspect de capsulă cu vascularizație bogată (H&E, Ob. 10x).

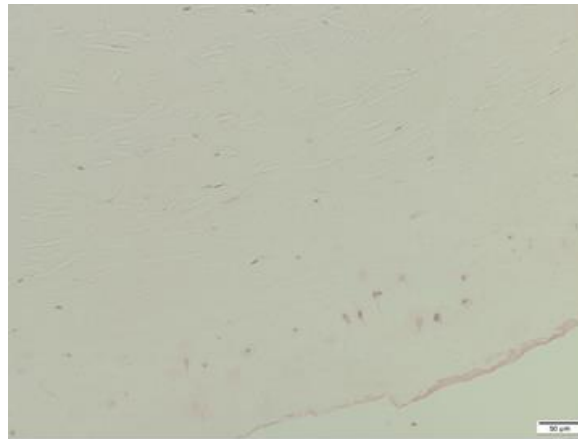


Figura 10. 4 – Capsula cu vascularizație absentă, sărac celulară; pacientă cu chimioterapie în antecedente (H&E, Ob. 20x).

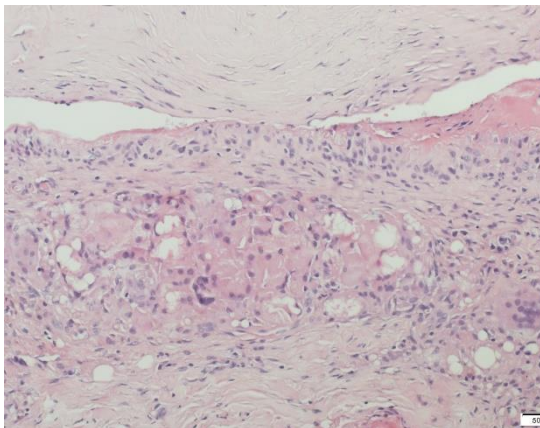


Figura 10. 5 – Metaplazie sinovială, în cazul de față asociată cu reacție granulomatoasă de corp străin, la o pacientă cu chimioterapie în antecedente (H&E, Ob. 20x).

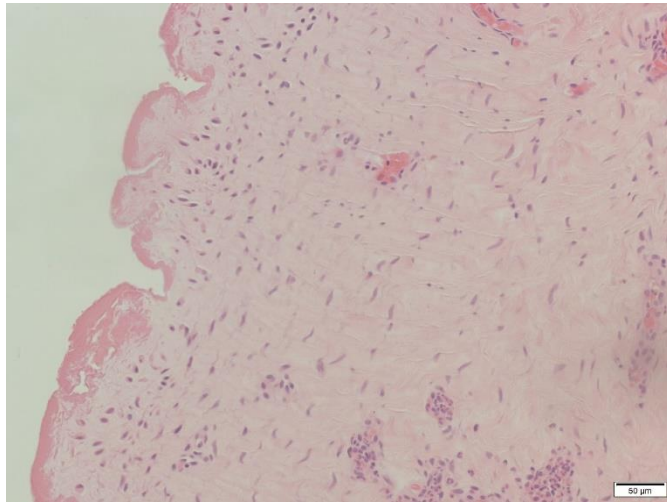


Figura 10. 6 – Un alt caz postchimioterapie; capsulă fără metaplazie sinovială, grosime medie de 400 μm (H&E, Ob. 20x).

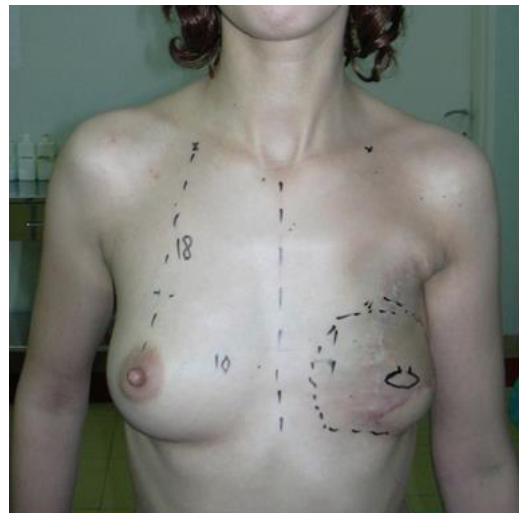
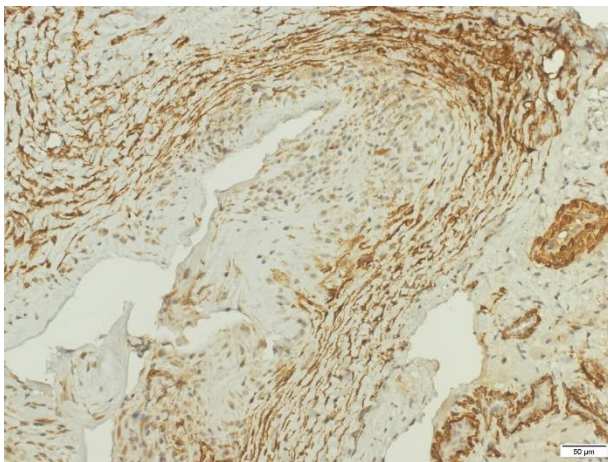


Figura 10. 7 – Colorația imunohistochimică pentru Smooth Muscle Actin (SMA) pune în evidență prezența a numeroase miofibroblaste în această capsulă; chimioterapie în antecedente (SMA, Ob. 20x).

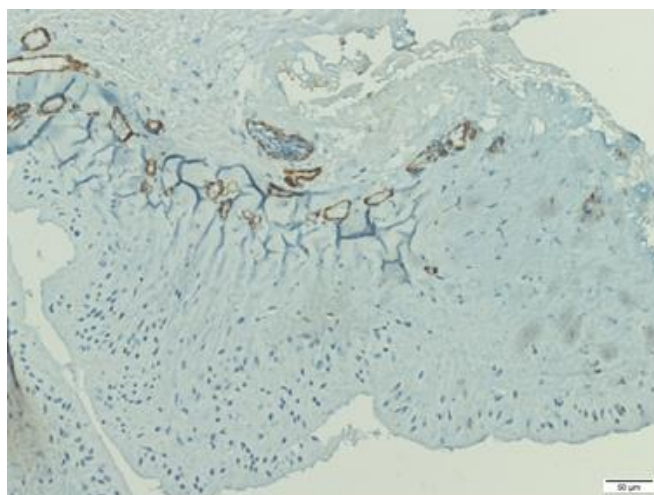


Figura 10. 8 – Un exemplu de capsulă cu miofibroblaste absente (SMA, Ob. 20x). Control pozitiv intern prezent la nivelul pereților vasculari de la periferia capsulei.

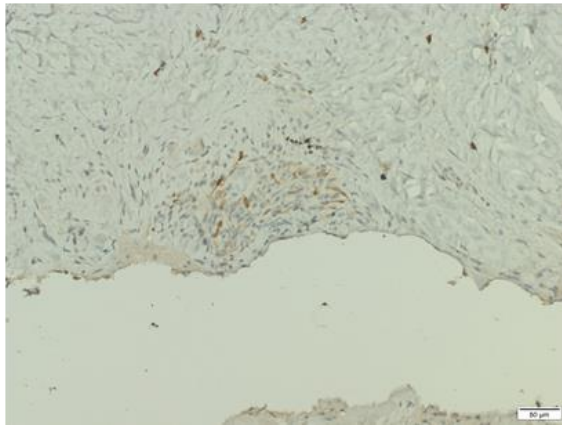


Figura 10. 9 –Mastocite evidențiate prin colorația IHC pentru CD117, prezente la nivelul unei capsule recoltată de la o pacientă cu chimioterapie în antecedente; evaluarea preparatului a relevat un număr de 22 mastocite /mm², valoarea maximă înregistrată în studiul de față (IHC CD117, Ob. 20x).

11. PRELUCRAREA ȘI ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR

11.1. CULEGEREA DATELOR ȘI ANALIZA STATISTICĂ A ACESTORA

Datele colectate au inclus variabile calitative și cantitative.

Variabilele calitative au inclus variabile nominale (localizare, tratament, intervenție, motivul prezentării) și ordinale (vascularizație, metaplazie sinovială). Variabilele cantitative au fost de tip continuu (vârstă, grosimea capsulei, numărul mastocitelor CD117). (tabel nr. 1)

Tabel nr. 11.1. Clasificarea variabilelor studiate în cadrul cercetării

Tipul variabilelor	Exemple
Variabile cantitative	
Continue	<ul style="list-style-type: none">- Vârsta pacientei- Grosimea capsulei- Numărul mastocitelor CD 117
Variabile calitative	
Nominale	<ul style="list-style-type: none">- Localizare- Tratament- Intervenție- Motivul prezentării
Ordinale	<ul style="list-style-type: none">- Vascularizație- Metaplazie sinovială

Datele colectate au fost analizate astfel: variabilele cantitative au fost analizate în funcție de distribuție (test Kolmogorov Smirnov), indicatori de tendință centrală (medie, mediană) și de dispersie (deviație standard, valoare minimă și maximă) iar variabilele calitative au fost analizate ca frecvențe absolute și relative.

Au fost realizate comparații în funcție de motivul internării, tipul intervenției și în funcție de tratamentul administrat pentru variabilele calitative utilizând testul chi square sau Fisher în funcție de situație. Pentru aceleași comparații, în cazul variabilelor cantitative de tip continuu a fost utilizat testul t (pentru motivul prezentării la medic și administrarea tratamentului) și testul Anova (în cazul tipul de intervenție).

Au fost analizate corelații dintre grosimea capsulei și numărului mastocitelor CD117 cu prezența alfa SMA, nivelul de metaplazie sinovială, gradul vascularizației (test corelație rho Spearman).

Pragul semnificației statistice a fost stabilit la valoarea de 0,05.

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Office Excel, urmate de recodificare în format SPSS. Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS 21.0.

11.3. DISCUȚII PE BAZA LITERATURII DE SPECIALITATE ȘI A REZULTATELOR OBTINUTE ÎN STUDIUL HISTO-MORFOLOGIC

Plasarea unui implant mamar inițiază o reacție inflamatorie de corp străin la nivelul organismului și are ca rezultat final formarea unei capsule cicatriceale. Una dintre cele mai frecvente complicații asociate cu prezența acesteia este contractura capsulară care poate genera durere, disconfort și distorsionarea implantului și a sânului (165).

Frecvența acestor manifestări clinice ale contracturii capsulare variază de la o pacientă la alta și poate fi influențată de o serie de factori exogeni, inclusiv tehnica chirurgicală utilizată, locul de plasare al implantului, sângerarea, traumatismul, suprafața și componența implantului, unde este plasată incizia, poziția implantului în raport cu mușchiul pectoral mare, dezvoltarea unei infecții sau a biofilmului bacterian, radioterapia și altele (166,167).

Reacția organismului ca răspuns la un corp străin și anume implantul mamar, este inițiată de un proces inflamator urmat de recrutarea de fibroblaști - care formează fibrele de colagen și de miofibroblaștii contractili care generează forțele contractile care sunt, în general, asociate cu contractura. La un anumit moment, miofibroblaștii intră în faza de apoptoză celulară iar forțele contractile pot ceda în timp ce structura de colagen se păstrează. Contractura capsulară rezultă când procesul normal de vindecare eșuează sau când este inițiată o modificare patologică prin traumatism tisular sau un alt factor exogen. Activitatea continuă a fibroblaștilor și a miofibroblaștilor în capsula din jurul implantului poate genera o structură fibrilară cu aranjament ordonat și aliniat și o capsulă de colagen rigidă (168). Prezența unor fibre de colagen aliniate poate fi teoretic asociată cu o forță mai mare de contractilitate atunci când miofibroblaștii sunt stimulați să se contracte de-a lungul fibrelor paralele și neîntrerupte (169).

O serie de abordări profilactice și chirurgicale au fost practicate pentru a reduce incidența contracturii capsulare, inclusiv utilizarea implanturilor texturate, plasarea lor

submuscular sau lavajul abundent cu soluții antibiotice în buzunarul implantului (170,171). Astfel, pentru o înțelegere cât mai detaliată a acestui proces, studiile de specialitate consideră că există o corelație între contractura capsulară manifestată clinic și aspectele histologice ale acesteia – prezența miofibroblaștilor, aliniamentul fibrelor de colagen și grosimea capsulei (172).

Studiul desfășurat de Janine Bui, TracyAnn Peryy (172) și colaboratorii prezintă rezultatele unei astfel de evaluări – manifestarea clinică a contracturii capsulare clasificată după Baker și aspectele histologice ale acesteia. Astfel, capsulele clasificate Baker I sau II au prezentat un aranjament fibrilar întrerupt al colagenului comparativ cu cele de grad III sau IV Baker al căror aliniament era bine organizat. Acest rezultat sprijină teoria că aliniamentul fibrelor de colagen este elementul cheie în contractura capsulară și sugerează că întreruperea lui poate reduce incidența și severitatea contracturii capsulare (169). De asemenea, grosimea capsulei s-a corelat cu gradul de contractură (grosimea capsulară variind între 21 și 996 μm) – capsulele Baker I fiind mult mai subțiri decât toate celelalte. Astfel de corelație este dezvoltată și în alte studii (173-175) care arată această diferență de grosime dintre Baker III sau IV și Baker I sau II. Grosimea acestor capsule contractate s-a dovedit a crește o dată cu trecerea timpului în care țesutul este expus la implant, sugerând că fibroblaștii continuă să genereze fibre de colagen mult timp după formarea capsulei cicatriceale.

În cadrul studiului histo-morfologic rezultatele au prezentat o grosime capsulară medie de $369,52 \pm 268,85 \mu\text{m}$, cea mai groasă având $1273,2 \mu\text{m}$ iar cea mai subțire $95,6 \mu\text{m}$.

De asemenea, aceasta s-a corelat pozitiv semnificativ statistic cu prezența miofibroblastelor, a vascularizației și a mastocitelor - cu cât grosimea este mai mare cu atât probabilitatea ca prezența celor trei variabile să fie pozitivă, este mai mare.

Administrarea terapiei adjuvante –a influențat procesul de dezvoltare al capsulei cu îngroșarea acesteia. Tipul tratamentului efectuat a influențat semnificativ ($p=0,019$) grosimea capsulei, media acesteia fiind de $494,26 \mu\text{m}$ în cazul asocierii chimioterapiei și radioterapiei, de $385,09 \mu\text{m}$ în cazul chimioterapiei și $162,96 \mu\text{m}$ la pacientele fără expunere. De asemenea, conform datelor ($p=0,042$) procedeul chirurgical reconstructiv utilizat în asociere cu chimio/radioterapia, poate influența grosimea capsulei – media acesteia fiind de $540,39 \mu\text{m}$ în cazul expanderului Backer și $162,96 \mu\text{m}$ la pacientele cu augmentare mamară.

Miofibroblaștii sunt fibroblaști contractili ce au un rol activ în procesul de vindecare și de închidere al plăgii și sunt frecvent întâlniți în morfologia capsulară (168, 176-178). Inițial, fibroblaștii stimulați se dezvoltă în proto-miofibroblaști care au o contractilitate limitată și apoi în miofibroblaștii diferențiați care sunt capabili să genereze mari forțe contractile (176). Colorația imunologică pentru α -SMA, un marker pentru miofibroblaștii diferențiați (179-181), a demonstrat localizarea acestora la interfața dintre capsulă și implant (168). Un procent semnificativ crescut din capsulele contractate studiate au fost imunopozitive pentru miofibroblaști, (172) ceea ce aduce argumente pentru rolul important ce îl au miofibroblaștii în dezvoltarea contracturii capsulare (168, 176).

Este cunoscut faptul că miofibroblaștii sunt prezenți de-a lungul perioadei active a procesului de vindecare și dispar o dată cu avansarea plăgii la un nivel matur (179). Studii asupra capsulelor Baker IV nu au evidențiat prezența acestor miofibroblaști (172) și consideră că forțele contractile au fost dezvoltate în procesul inițial inflamator fiind păstrate de structura de colagen densă care menține această contracție fizică. De asemenea, a fost observată absența acestora în capsulele de la implanturile texturate (172) ducând la ipoteza că progresia capsulei spre un stadiu matur este mai rapidă sau diferențierea miofibroblaștilor din fibroblaști este mai mică.

Evaluarea statistică a studiului histomorfologic a arătat o prezență semnificativ mai mare a miofibroblaștilor în probele expuse tratamentului (68,18%) comparativ cu 25% în cazul celor ne-expuse. Suplimentar, probele cu contractură capsulară au avut o valoare procentuală mai mare pentru alfa-SMA -73,3% față de cele prelevate pentru revizie 40%.

Tipul intervenției chirurgicale a influențat prezența miofibroblastelor, acestea fiind prezente în 83.33% din cazurile cu expander/implant, urmate de 75% în mastectomia subcutanată și implant, ponderea cea mai mică fiind la cele cu augmentare mamară 25%.

De asemenea, prezența alfa SMA s-a corelat pozitiv semnificativ statistic ($\rho=0,389$; $p=0,034$) cu complexitatea tratamentului => adică prezența alfa SMA se corelează cu o complexitate mai mare a tratamentului (asocierea mai multor tipuri de terapie) și invers.

Citokinele implicate în stimularea fibrocitelor sunt cunoscute pentru rolul de reglare al activității fibroblastice și modularea depunerii de colagen din procesul de vindecare

(182). Imunoreactivitatea pozitivă pentru CD 68 și CD 117 (macrofage) a fost utilizată ca și marker pentru infiltratul inflamator. Unele studii (182) prezintă o relație invers proporțională între celulele inflamatorii și gradul de contractură, pe când altele nu declară nicio legătură cu contractilitatea sau suprafața implantului (183). Astfel, literatura de specialitate sugerează că rolul inflamației în formarea capsulei este mult mai complex decât simpla prezență sau absență a macrofagelor (184).

Rezultatele studiului - mastocitele identificate prin imunohistochimie, au fost prezente în 50% din probele evaluate fără o diferență semnificativă statistic din punct de vedere al tratamentului administrat – astfel au fost prezente în 22,73% din probele expuse chimio/radioterapiei și în 25% din probele ne-expuse la tratament.

În funcție de motivul reintervenției chirurgicale – prezența mastocitelor s-a identificat în 6.67% din probele cu contractură capsulară și în 40% din cele pentru revizie.

Nu s-a observat vreo diferență semnificativă statistic asupra prezenței mastocitelor și tipul de procedeu chirurgical realizat – procentele cele mai mari au fost de 50% din probele provenite de la expander/implant sau latissimus dorsi și implant, mastocitele fiind absente în toate probele prelevate de la mastectomie subcutană și implant.

Impactul chimioterapiei și al radioterapiei asupra reconstrucției sânelui cu implanturi mamare în ceea ce privește aspectele histo-patologice capătă o amploare tot mai răspândită în chirurgia plastică. Studiul desfășurat de Terence Myckatyn și colaboratorii (185), arată efectele terapiei adjuvante din cancerul mamar asupra procesului de încorporare a matricei aceluare dermice (ADM) în reconstrucția cu expander.

Matricea aceluară dermică este utilizată ca factor auxiliar în reconstrucția sânelui cu proteze mamare (186-189). Printre avantajele utilizării acesteia se numără – un grad mai mic de durere, îmbunătățirea conturului polului inferior al sânelui și o frecvență mai mică a complicațiilor asociate implantului – serom, necroză, infecție sau extruzie (190-193).

Impactul radioterapiei asupra reconstrucției sânelui a fost prezentat în diverse studii clinice(194-197) cu demonstrarea efectului negativ dar oarecum variabil. Recenzii curente arată influența matricei aceluare dermice asupra țesutului iradiat și supus reconstrucției cu implanturi cu evidențierea unor complicații mai mari comparativ cu grupurile ne-iradiate (198-200). Alte studii arată o frecvență mai mică a complicațiilor post reconstrucție după radioterapie, prin utilizarea matricei aceluare dermice (189). Cu toate acestea, există o

serie de alți factori care pot fi implicați în gradul de încorporare al matricei acelulare și care influențează vascularizația lambourilor cutanate postmastectomie – ex. indicele de masă corporală, expunerea la iradiere, consumul de nicotină (201-204)

Mecanismul prin care acționează diversele chimioterapice pentru tratamentul cancerului mamar este de a limita replicarea ADN-ului, proliferarea celulară, procesul de vindecare mediat imun și neovascularizația. Toate aceste efecte pot atenua gradul de remodelare – încorporare a matricei acelulare dermice. De asemenea, corticoterapia utilizată ca și adjuvant al chimioterapiei, are un impact asupra proliferării și migrării celulare (205-209).

Remodelarea tisulară a matricei acelulare dermice este dependentă de prezența infiltratului celular, a neovascularizației, depunerii de colagen și a altor componente matriceale extracelulare. De asemenea, este negativ influențată de mecanismele de cross-linkare care limitează gradul de penetrare celulară în matrice și de încapsularea fibroasă și formarea țesutului cicatriceal care sunt cauzate de răspunsul inflamator (210 -214).

În cele mai multe cazuri, majoritatea matricelor evaluate de la paciente fără expunere la terapie adjuvantă, prezentau un grad mare de încorporare tisulară. Comparativ cu acestea, sunt cele utilizate în reconstrucția sânului după expunere la chimio/radioterapie care se prezentau complet ne-încorporate în structurile vecine, conform evaluării histologice. Pacientele tratate cu chimioterapie au prezentat un scor semnificativ mai mic al încapsulării fibroase și al matricei extracelulare comparativ cu cele netratate. Această observație fiind prezentă și în cazul în care matricea a avut un timp de implantare semnificativ de lung. De asemenea, pacientele expuse terapiei adjuvante au prezentat mai puțin colagen de tip I , un grad semnificativ mai mic de infiltrat celular, de depunere a matricei extracelulare și de neovascularizație (213).

Chimioterapia influențează negativ procesul de încapsulare fibroasă și de depunere matriceală extracelulară. Încapsularea fibroasă este mediată în parte de creșterea proporției de macrofage M1 care promovează formarea țesutului cicatriceal versus macrofagele M2 care facilitează remodelarea matricei acelulare dar și suprimă celulele T și natural killer (215-219). De fapt, o serie de agenți chimioterapici utilizați în schemele de tratament pentru cancerul de sân (ciclofosamidă, doxorubicina, paclitaxel) întrerup proprietățile protumorale ale macrofagelor M2 (220). În contrast, o creștere a concentrației de macrofage M2 ascunde răspunsul chimioterapeutic atât în modelul murinic cât și-n cel clinic al cancerului mamar (221-222).

Antraciclinele sunt inhibitori potenți ai proceselor mediate prin transcripție genică cum sunt factorul de creștere endotelială și factorul 1 derivat stromal (223,224). Taxanii previn angiogeneza prin down-regulating asupra expresiei angiopoietinei 1 în celulele tumorale și prin creșterea secreției de trombospondină 1 (225,226).

Suplimentar, radioterapia are efecte atenuante asupra remodelării matricei dermice. O serie de evaluări prezintă o scădere semnificativă a infiltratului celular, a gradului de depunere a matricei extracelulare și a neovascularizației, precum și încapsulare fibroasă mai pronunțată (227). În faza acută a procesului de vindecare celulară, radioterapia generează o supraexpresie a citokinelor proinflamatorii (factorul de necroză tumorală, interferonul γ) cu formarea unei cicatrici ce poate împiedica remodelarea. De asemenea, radioterapia inhibă eliberarea oxidului nitric (228)- care induce depunerea de colagen, și a metaloproteinazei 1 – o collagenază care contribuie la întreruperea matricei extracelulare în procesul de remodelare tisulară (229).

Remodelarea colagenului este de asemenea, semnificativ influențată de chimio /radioterapie. Diverși agenți chimioterapici sunt cunoscuți pentru efectul inhibitor asupra sintezei de colagen (230-234) iar corticoterapia de asemenea, limitează acest proces. Fibroza indusă de radioterapie reduce suprafața tegumentară disponibilă pentru reconstrucție cu producerea unor forțe limitante asupra expandării tisulare și crearea unei presiuni asupra capsulei peri-implant (228).

Metaplazia sinovială – mecanismul prin care aceasta se dezvoltă a fost documentat clinic la nivelul pielii (235, 236), la interfața dintre os și ciment în proteza de șold (237) și la mișcarea de glisare pasivă a implantului tendinos Dacron- silicon (238).

Cu toate că funcția acesteia nu este pe deplin cunoscută, sinovia normală secretă un film subțire de lichid ce asigură lubrifierea și ajută la transportul diverșilor nutrienți (239-240).

Clinic, unele celule observate de la nivelul metaplaziei sinoviale, prezentau caracteristici secretorii și ultrastructură morfologică (241). Dar capacitatea acestora de a secreta lichid nu a fost demonstrată.

Studii din literatură prezintă identificarea metaplaziei sinoviale la nivelul capsulelor peri-implanturi mamare (241). Aceste studii au demonstrat o frecvență semnificativ de mare a metaplaziei sinoviale în capsulele din jurul implanturilor texturate comparativ cu cele cu suprafață netedă (241). Dar în aceste prezentări, vârsta implantului nu a fost luată în considerare. De asemenea, s-a prezentat ideea că metaplazia sinovială este un proces

dinamic ce se manifestă în anumite etape ale procesului de formare a capsulei periprotetice (242).

Prezentată din punct de vedere morfologic, metaplazia sinovială se caracterizează ca o proliferare membranară distinctă a celulelor sinovial-like aranjate într-o structură de palisadă. Suprafața acesteia constă dintr-un strat subțire de material acelular eozinofilic asemănător unei cuticule iar celulele situate către bază cu nucleii oarecum perpendiculari pe suprafață fără identificarea unei membrane bazale (243).

Mecanismul prin care aceasta se formează nu este pe deplin identificat dar studii pe modele de șoareci au prezentat relația dintre prezența unor forțe mecanice repetate și dezvoltarea metaplaziei sinoviale (241).

De asemenea, studii clinice histologice au evaluat metaplazia sinovială de la nivelul capsulelor peri-protetice utilizând electrono-microscopia și imunohistochimia (242) și au demonstrat prezența unor celule de tip secretor asemănătoare în morfologie cu cele întâlnite în sinovia normală.

Studiul condus de Clifford Y. Ko (243) și colaboratorii arată prezența metaplaziei sinoviale la interfața dintre capsulă și implant fără o relație directă cu tipul de implant, prezența lichidului pericapsular sau scurgerea de silicon din implant și sprijină ipoteza că stresul mecanic – un element comun în ambele tipuri de implanturi texturate sau netede, poate fi factorul ce determină dezvoltarea metaplaziei sinoviale. De asemenea, tipul de anvelopă al implantului pare irelevant în dezvoltarea sinovialei.

Este prezentată ipoteza ca metaplazia sinovială are un caracter evolutiv. Astfel, formele tinere sunt alcătuite dintr-un strat subțire, lejer și neregulat de celule sinoviale strâns asociate cu celule histiocitare, formele mature cu celule dispuse multistrat, unidirecțional și uniform organizate în arhitectura țesutului iar forma avansată – hialinizată caracterizată printr-o scădere a numărului de celule sinoviale și o cantitate mai mare de matrice eozinofilică. Identificarea metaplaziei sinoviale în fragmentele de capsulă vechi – expuse timp îndelungat implantului și care prezentau calcificări, a fost tot mai rară și nu a fost identificată vreo relație între prezența sau absența acesteia și contractura capsulară.

Prezența metaplaziei sinoviale a fost identificată în 93.33% din cazurile pentru revizie chirurgicală, comparativ cu 53.3% din cele cu contractura capsulară.

Administrarea tratamentului nu a influențat semnificativ prezența metaplaziei sinoviale ($p=0,415$), aceasta fiind prezentă la aproape 70% dintre probele cu expunere și la 87% dintre cele fără expunere.

În funcție de procedeul chirurgical efectuat - metaplazia sinovială este prezenta în procent de 100% în cazul reconstrucției cu LD și implant, urmată de 87,5% din cazurile cu augmentare mamară, 83.3% expander/implant, 75% în mastectomia subcutană și implant și 50% în cazul expander-ului Backer.

În ceea ce privește efectul radioterapiei asupra neovascularizației, impactul este complex. Radioterapia poate să susțină procesul de angiogeneză dar poate și să-l stopeze (244).

Expunerea la radioterapie este cunoscută a avea un efect negativ cronic asupra tegumentului, inclusiv fibroza și îngreunarea procesului de vindecare (245) mediate prin ischemie și hipoxie. Astfel, studii desfășurate pe șoareci expuși la radioterapie prezintă o scădere a nivelului de vascularizație al țesuturilor expuse dar fără afectarea gradului de oxigenare tisulară. Această stare de hipoperfuzie dar cu un nivel de oxigenare normal poate fi explicată prin cererile metabolice scăzute din țesuturile fibrozate expuse radioterapiei (246-250).

Prin utilizarea unui dispozitiv transcutanat de monitorizare a nivelului de oxigenare tisulară, Rudolph și colaboratorii au demonstrat că țesutul iradiat nu este hipoxic și că fibroza cronică secundară radioterapiei este generată de o disfuncție a miofibroblaștilor (251). Alte studii sprijină aceste descoperiri prin lipsa unei evidențe a hipoxiei cronice tisulare (252).

Starea de hipoperfuzie și nivelul normal de oxigenare tisulară nu sunt în contradictoriu. S-a demonstrat că țesutul fibros și cel iradiat au cereri metabolice mai mici comparativ cu cel sănătos (247,249) ceea ce explică de ce țesutul cutanat iradiat chiar dacă este hipovascularizat are un aport normal de oxigen (253).

Conform rezultatelor din studiu - Tratamentul administrat nu influențează semnificativ prezența vascularizației ($p=0,770$). 68,18% dintre probele prelevate de la paciente cu tratament și 62,5% dintre cele fără expunere prezintă vascularizație.

Vascularizația este prezentă în proporție semnificativ statistic mai mare ($p=0,018$) în probele cu contractură capsulară 86.67% (expuse terapiei adjuvante) comparativ cu cele prelevate de la pacientele din lotul martor 46,67% (fără expunere la chimio/radioterapie).

Vascularizația este prezentă la toate probele prelevate de la reconstrucții cu latissimus dorsi și implant (100%), la trei sferturi de la cele cu mastectomie subcutană și implant (75%), la două treimi (66.67%) dintre cele cu expander/implant, la 62,55% dintre pacientele cu augmentare și la 60% dintre cele cu expander Backer.

12. STUDIUL RETROSPECTIV

12.4. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI RETROSPECTIV

Scopul acestui studiu este evaluarea statistică a influenței chimio/radioterapiei după mastectomia radicală modificată asupra reconstrucției mamare prin diverse tehnici chirurgicale.

Obiectivele urmărite sunt

- Evaluarea comparativă a diverselor tehnici reconstructive cu premisele prezenței unui tratament adjuvant mastectomiei curative
- Influența pe care o exercită antecedentele personale ale pacientei asupra rezultatului final al reconstrucției
- Susceptibilitatea la complicații sau necesitatea unei reintervenții chirurgicale în funcție de procedeul reconstructiv abordat

MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu a inclus un număr de 68 de paciente internate în Clinica de Chirurgie plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic de Urgență “Prof. Dr. Agrippa Ionescu” din perioada mai 2013 – iunie 2017 pentru reconstrucția sânelui după mastectomie radicală modificată cu tratament adjuvant chimio/radioterapie sau pentru mastectomie subcutană și reconstrucție imediată cu indicație oncologică.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

Paciente internate pentru reconstrucția sânelui după mastectomie radicală modificată și terapie adjuvantă (chimio/radioterapie) încheiată.

Paciente diagnosticate prin puncție biopsie cu Tis sau stadiul inițial de cancer mamar cărora li s-a efectuat mastectomie subcutanată și reconstrucție imediată

Acordul pacientei prin semnarea consimțământului liber informat

Criteriile de excludere

În acest studiu nu au fost incluse:

- paciente care aveau mai puțin de 30 zile de la finalizarea chimioterapiei sau sub 6 luni de la radioterapie.
- paciente cu tulburări trofice locale post radioterapie

- paciente cu comorbidități importante (prezența metastazelor sau a altor procese neoplazice, afecțiuni consumptive decompensate).

Culegerea datelor și analiza statistică a acestora

Datele colectate au inclus variabile calitative și cantitative.

Variabilele calitative au fost variabile nominale (localizare, terapie, procedeu reconstructiv, existența complicațiilor, tipul complicațiilor, prezentarea pentru revizie, existența antecedentelor personale, tipul antecedentelor personale, simetrizarea, reconstrucția CAM).

Variabilele cantitative au fost de tip continuu (vârstă).

Datele colectate au fost analizate astfel:

- variabilele cantitative au fost analizate în funcție de distribuție (test Kolmogorov Smirnov), indicatori de tendință centrală (medie, mediană) și de dispersie (deviație standard, valoare minimă și maximă),

- variabilele calitative au fost analizate ca frecvențe absolute și relative.

Au fost realizate comparații în funcție de existența antecedentelor personale, prezența complicațiilor și în funcție de tratamentul administrat pentru variabilele calitative utilizând testul chi square sau Fisher în funcție de situație.

Pentru prezentarea rezultatelor, s-a recurs la utilizarea graficelor adecvate.

Pragul semnificației statistice a fost stabilit la valoarea de 0,05.

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Office Excel, iar, mai apoi, aceste date au fost recodificate în format SPSS. Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS 21.0.

13. PREZENTAREA REZULTATELOR

În cadrul acestui studiu au fost incluse 68 de cazuri cu reconstrucții mamare imediate sau la distanță de mastectomia curativă. Toate pacientele au avut tratament adjuvant, fie chimio, fie chimio/radioterapie pentru diagnosticul de cancer mamar.

Prezența antecedentelor personale patologice s-a întâlnit în 16% din cazurile studiate.

Dintre **antecedentele personale** ale pacientelor și care au influențat alegerea procedurii chirurgicale reconstructiv, menționăm- chirurgia abdominală în etajul superior

sau inferior, prezența unor boli sistemice în tratament – diabet zaharat insulino-dependent, boală coronariană, patologie respiratorie BPOC, arteriopatie obliterantă, pacientă fumătoare.

Termenul de **reintervenție chirurgicală pentru revizie** se referă la înlocuirea implantului sau a expander-ului Backer cu un alt implant, re poziționarea implantului sau înlocuirea acestuia cu un lambou de țesut autolog la cererea pacientei.

Vârsta medie a pacientelor evaluate a fost de $50,25 \pm 5,47$ ani, cu o minimă de 37 și o vârstă maximă de 62 ani.

Reconstrucția unilaterală a sânului s-a efectuat în mai mult de 75% din cazuri cu dominanță pe sânul stâng 60%.

Tratamentul chimioterapic a fost prezent la 53% din cazuri iar asocierea chimio/radioterapie la 47%.

Tehnicile chirurgicale prin care s-au realizat reconstrucțiile s-au împărțit astfel – 25% latissimus dorsi și implant, 25 % expander și implant, 20 % expander Backer, 11,7 % TRAM transferat liber, 11,7% mastectomie subcutană și implant și aproximativ 6% reconstrucție cu TRAM pediculat.

Prezența antecedentelor personale patologice a avut o influență asupra procedeeului reconstructiv ales în marea majoritate a cazurilor 45% s-a realizat mastectomia subcutană și implant (diagnosticul de Tis sau cancer în stadiu inițial), expander Backer sau expander urmat de implant în 36,36% în special în cazurile cu contraindicație pentru utilizarea țesutului autolog.

Prezența **complicațiilor** s-a înregistrat în procent de 26%, ea fiind aproximativ asemănătoare între cazurile cu expunere la chimioterapie 27,8% și cele cu chimio/radioterapie 25% sau preferința pacientei.

Complicația cea mai frecvent întâlnită a fost contractura capsulară 66% urmată la distanță de formarea seromului 11,11%.

Necesitatea reintervenției chirurgicale pentru revizie s-a solicitat în 10% din cazuri și **nu** s-a asociat cu tipul de tratament anterior administrat.

O asociere **semnificativă statistic** este între prezența complicațiilor și antecedentele personale patologice, astfel, aproximativ 55% din pacientele cu APP , respectiv 21% cele fără APP au prezentat complicații postoperator.

La aproximativ 25% din cazuri s-a practicat simetrizarea sânilor iar reconstrucția complexului areolo-mamelonar la 19% din paciente.

Tehnica chirurgicală aleasă pentru reconstrucție a variat semnificativ în funcție de terapia adjuvantă efectuată

- **în cazul chimioterapiei** – 30,56% dintre reconstrucții s-au realizat cu expander urmat de implant, 22,22% mastectomie subcutană și implant, 22,22% TRAM transferat liber, 16,67 % expander tip Backer și 8,33% cu latissimus dorsi și implant.

- **în cazul chimioterapiei asociate radioterapiei**- procentul cel mai mare 43,75% este pentru reconstrucția cu latissimus dorsi și implant, 25% expander tip Backer, 18,75% expander urmat de implant și 12,5% TRAM pediculat. Nu s-a realizat nicio reconstrucție imediată tip mastectomie subcutană și implant sau amânată – TRAM transferat liber.

Tipul de terapie adjuvantă administrată nu s-a asociat semnificativ statistic cu realizarea simetrizării. În cazul pacientelor cu chimioterapie – la 62,5% dintre acestea s-a efectuat simetrizarea celor doi sâni, comparativ cu 37,5% în cazul celor cu terapie combinată chimio și radioterapie.

CAZURI REPREZENTATIVE

Reconstrucția sânelui cu lamboul TRAM pediculat după radioterapie

Pacienta PV, în vârstă de 53 ani, diagnosticată în urmă cu 4 ani cu carcinom ductal invaziv după mastectomie radicală modificată a sânelui drept și disecție axilară ipsilaterală, a fost internată pe secția Chirurgie Plastica și Microchirurgie reconstructivă a Spitalului Clinic de Urgență Prof. Dr. Agrippa Ionescu pentru îmbunătățirea aspectului cosmetic al sânelui reconstruit drept după două intervenții chirurgicale în antecedente la nivelul acestuia.



Figura 13.1. Aspectul preoperator și imaginea intraoperatorie a implantului

S-a practicat tehnica muscle-splitting a lamboului musculo-cutanat TRAM pediculat contralateral defectului mamar, acesta fiind adus în zona receptoare prin tunelul subcutanat unde a fost croit și poziționat astfel încât să aibe simetrie cu sânul contralateral



Figura 13.2. Aspectul reconstrucției la 30 zile postoperator

Reconstrucția sânelui cu lamboul TRAM transferat liber



Figura 13. 3. Lambou TRAM liber prelevat prin tehnica muscle-sparing

1. Pacienta SM cu antecedente de cancer mamar și mastectomie radicală modificată urmată de chimioterapie, la care s-a practicat reconstrucția sânelui drept cu lamboul liber TRAM la 2 ani distanță de la finalizarea terapiei adjuvante.



Figura 13.4. Aspect postoperator la 30 zile. Reconstrucție cu TRAM liber (antecedente de chimioterapie)

2. Pacienta VL, cu antecedente de cancer mamar tratat chirurgical prin mastectomie radicală modificată și chimioterapie, la care s-a practicat reconstrucția cu lambou TRAM transferat microchirurgical la 1 an de la finalizarea tratamentului și reconstrucția CAM la 4 luni postoperator.



Figura 13.4. Rezultatul final la 6 luni după simetrizarea celor doi sâni prin mastopexia sânelui stâng

Mastectomie subcutanată și reconstrucție imediată cu implant

1. În cele ce urmează prezentăm cazul unei paciente căreia i s-a efectuat mastectomie subcutanată cu păstrarea CAM (profilactică) a sânelui stâng. Aceasta a fost diagnosticată în antecedente cu carcinom mamar invaziv la nivelul sânelui drept pentru care s-au practicat mastectomie radicală modificată urmată de reconstrucție cu implant și lambou musculo-cutanat de latissimus dorsi.

Motivul intervenției chirurgicale a fost diagnosticul de mastopatie chistică cu modificări suspecte în evoluție a sânelui stâng și antecedente de cancer invaziv (tratat chirurgical și chimioterapic) la nivelul sânelui drept.



Figura 13.5 Aspectul preoperator al sânelui stâng



Figura 13.6. Rezultatul postoperator la 21 zile de la mastectomia subcutană și reconstrucția imediată cu implant (330cc)

2. Al doilea caz de mastectomie subcutană profilactică este al paciente CO în vârstă de 39 ani la care s-a practicat mastectomie subcutană bilaterală pentru multiple modificări atipice. Pacienta prezintă în antecedentele personale mai multe sectorectomii efectuate bilateral pentru formațiuni fibrochistice la ambii sâni și cu antecedente heredo-colaterale semnificative -mama cu cancer mamar, mătușa cu cancer mamar și metastaze diseminate.

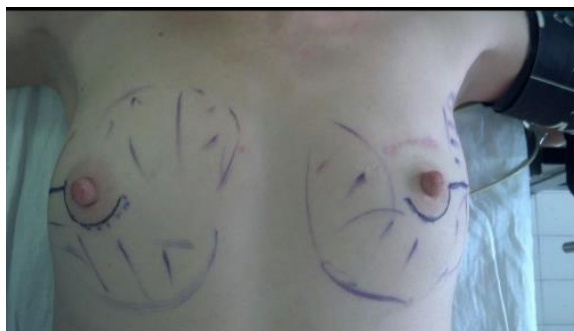


Figura 13.7. Desenul preoperator – sunt marcate zonele de proiecție ale glandelor mamare la tegument

Evoluție dificilă postoperator după plasarea unor implanturi de 380 cc rotunde texturate, cu acomodare întârziată a CAM bilateral și recuperarea vascularizației complete a lambourilor la 14 zile postoperator (fără leziuni de tip necrotic).

La 3 ani postoperator, pacienta prezintă o slabă sensibilizare a CAM.



Figura 13.8. Aspectul din profil și lateral al reconstrucției imediate cu implanturi după mastectomia subcutană bilaterală la 3 ani postoperator

3. Pacienta BC, diagnosticată cu cancer mamar *in situ* la nivelul sânelui stâng prin puncție biopsie, pentru care a urmat hormonoterapie. S-a practicat mastectomie subcutanată cu reconstrucția imediată cu implanturi anatomice bilateral (la cererea pacientei)



Figura 13.9. Aspectul reconstrucției la 1 an postoperator

Reconstrucția sânelui prin expandare tisulară controlată urmată de implant

Pacienta MF în vârstă de 48 ani cu antecedente de cancer mamar stadiul I bilateral diagnosticat prin biosie și urmat de tratament neoadjuvant - chimioterapie și tamoxifen. La 5 luni de la finalizarea tratamentului, s-a practicat mastectomie subcutană cu reconstrucția bilaterală prin expandare tisulară dirijată urmată de implanturi



Figura 13.10. Imagini pre și post – operator

Pacienta FT în vârstă de 52 ani, cu antecedente de cancer mamar stadiul II pentru care s-a efectuat mastectomie radicală modificată dreaptă și chimioterapie. S-a practicat reconstrucție prin expandare tisulară dirijată (380 cc) și implant.



Figura 13.11 Imagini pre și postoperator ale reconstrucției cu expander tisular și implant

Reconstrucția sânelui cu lambou musculo-cutanat latissimus dorsi și implant

Acesta este un caz de reconstrucție mamară la 4 luni de la mastectomie al unei paciente în vârstă de 38 ani la care s-a utilizat un implant de 295 cc asociat cu lamboul pediculat de latissimus dorsi.



Figura nr. 13.12. Desen preoperator



Figura nr. 13.13. Desenul insulei cutanate al lamboului latissimus dorsi



Figura nr. 13.14. Aspectul intraoperator al lamboului latissimus dorsi împreună cu insula cutanată



Figura nr. 13.15. Aspectul reconstrucției la 45 zile postoperator

2. Pacienta VB diagnosticată în antecedente cu cancer mamar stadiul III pentru care s-a efectuat mastectomie radicală modificată urmată de chimio/radioterapie, s-a practicat reconstrucția sânelui stâng cu lamboul musculo-cutan latissimus dorsi și implant anatomic (330 cc).



Figura nr. 13.16. Aspectul reconstrucției la 6 luni postoperator

3. Pacienta AN, în antecedente cancer mamar cu invazie ganglionară - pentru care s-a practicat mastectomie radicală modificată și eviscerare ganglionară urmată de chimio și radioterapie. S-a practicat reconstrucția sânelui stâng cu LD și implant urmată la 6 luni de reconstrucția CAM și mastopexia sânelui drept.



Figura nr. 13.17. Aspectul postoperator al reconstrucției sânelui stâng cu latissimus dorsi și implant



Figura 13.18. Rezultatul final după reconstrucția CAM și simetrizarea celor doi sâni prin mastopexie

CONCLUZIILE

1. O evaluare preoperatorie atentă și detaliată a așteptărilor pacientei și alegerea procedurii reconstructiv adecvat acesteia este un necesar pentru obținerea unui rezultat satisfăcător.

2. Un sân reconstruit este, în multe cazuri, inferior din punct de vedere estetic unuia neoperat chirurgical în majoritatea circumstanțelor – chiar și-n cazul mastectomiei subcutane cu reconstrucție imediată

3. Reconstrucția mamară prin asocierea unui implant cu țesut autolog permite o potențare a avantajelor dar în același timp o însumare a dezavantajelor pentru fiecare tehnică luată individual

4. Multe din aspectele esențiale ale rezultatului final în reconstrucția sânelui nu țin de performanța chirurgului plastician (ex. dimensiunea sânelui, calitatea pielii și integritatea vasculară a lambourilor de mastectomie)

5. Asocierea terapiei adjuvante și a antecedentelor personale patologice limitează opțiunile de reconstrucție a sânelui și expun pacienta la un risc mai mare în dezvoltarea complicațiilor postoperatorii

6. Conform studiului histo-morfologic – Terapia adjuvantă are efecte atenuante asupra remodelării celulare prin scăderea infiltratului celular și a neovascularizației dar cu stimularea procesului de încapsulare fibroasă și contractură

7. Reconstrucția sânelui cu implant în prezența terapiei asociate ridică posibilitatea dezvoltării contracturii capsulare. De asemenea, utilizarea adițională a unui lambou nu oferă întotdeauna protecție împotriva acestei complicații.

8. Radioterapia îmbunătățește rata de supraviețuire la pacientele cu cancer mamar în stadiu avansat dar îngreunează alegerea unui procedeu reconstructiv.

9. Expunerea la radioterapie aduce o serie de dificultăți particulare pentru chirurgul plastician, unele dintre acestea neputând fi corectate. Iradierea cauzează distrugere celulară pe care organismul nu este capabil să o vindece complet astfel încât efecte cronice ale acesteia nu se ameliorează cu timpul ci se agravează.

10. Radioterapia este un potențial obstacol bine cunoscut în obținerea unor rezultate predictibile și potrivite în reconstrucția sânelui cu implanturi mamare.

11. Efectele secundare ale radioterapiei nu se limitează la perioada peri-operativă ci pot evolua chiar întârziind rezultatul final al reconstrucției de-a lungul timpului.

12. Aplicată înainte, în timpul sau după reconstrucția sânelui, radioterapia compromite rezultatele estetice. Complexitatea reconstrucției crește odată cu administrarea acesteia deoarece apare o dificultate în crearea unui sân moale și natural într-o zonă cu țesut cicatriceal și modificat anatomic

13. Chiar dacă reprezintă o contraindicație, reconstrucția cu expander/implant în condițiile unui țesut expus radioterapiei, poate fi realizată cu succes în cazuri selectate și cu un grad bun de satisfacție al pacientei.