

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
ȘCOALA DOCTORALĂ**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT CU TITLUL**

## **TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONSERVATOR ÎN CANCERUL MAMAR**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF. UNIV. DR. DAN MOGOȘ**

**STUDENT-DOCTORAND:  
ȚENEA-COJAN TIBERIU ȘTEFĂNIȚĂ**

**CRAIOVA  
2013**

# CUPRINS

## TEZĂ DE DOCTORAT

<b>ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA SÂNULUI</b>	Error! Bookmark not defined.
1.1. Dezvoltarea sânelui .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.1. Dezvoltarea sânelui în timpul pubertății	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2. Anatomia sânelui adult.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3. Anatomia musculară a peretelui toracic.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4. Fascia sânelui și a peretelui toracic .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5. Anatomia nervoasă a sânelui și a peretelui toracic	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.6. Anatomia vasculară .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.7. Anatomia limfatică.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.8. Anatomia axilei .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.9. Fiziologia sânelui .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.10. Hormonii ce influențează sânul .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.11. Sânul în timpul ciclului menstrual.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.12. Sânul după menopauză.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.13. Sânul în timpul sarcinii.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.14. Lactația .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>CAPITOLUL II</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>DIAGNOSTICUL CANCERULUI MAMAR</b>	Error! Bookmark not defined.
2.1. Screening-ul.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.2. Examenul clinic.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1. Anamneza	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2. Autoexaminarea periodică a sânului (self-screening)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3. Investigații paraclinice.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.1.	
Mamografia.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2.	
Ecografia.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.3. Alte metode de investigare.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4. Examenul citologic.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5. Biopsia.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6. Forme clinice particulare.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7. Diagnosticul diferențial.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.8 . Stadializarea TNM .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.9. Stadializarea pTNM .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.10. Gradul de diferențiere – G .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

### **CAPITOLUL III**

**Error! Bookmark not defined.**

#### **Tratamentul chirurgical conservator al cancerului mamar****Error! Bookmark not defined.**

3.1. Selectarea pacientelor pentru utilizarea terapiei conservatoare	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2. Chirurgia conservatoare a sânului .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3. Excizia locală lărgită: elemente de tehnică chirurgicală	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

- 3.4. Excizia tumorilor nepalpabile .....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.5. Factori care influențează chirurgia conservatoare ulterior intervenției**Error! Bookmark not defined.**
- 3.7. Factori dependenți de tratament.....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.8. Terapia sistemică adjuvantă .....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.9. Factorii care influențează rezultatul cosmetic al procedeeelor chirurgicale conservatoare.....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.10. Factori care țin de pacient.....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.11. Factori care țin de formațiunea tumorală .....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.12. Factori care țin de intervenția chirurgicală .....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.13. Chirurgia conservatoare a sânului după terapie neoadjuvantă**Error! Bookmark not defined.**
- 3.14. Radioterapia .....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.15. Tratamentul defectelor cosmetice apărute ca urmare a chirurgiei conservatoare a sânului.....**Error! Bookmark not defined.**
- 3.16. Semnificația și tratamentul recidivelor locale ....**Error! Bookmark not defined.**

## **CAPITOLUL IV**

Error! Bookmark not defined.

### **STUDIUL CLINIC ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONSERVATOR**

Error! Bookmark not defined.

- 4.1. Rezultate privind partea clinică .....**Error! Bookmark not defined.**
- 4.2. Recidive .....**Error! Bookmark not defined.**

## **CAPITOLUL V**

Error! Bookmark not defined.

### **STUDIUL HISTOPATOLOGIC**

Error! Bookmark not defined.

- 5.1. INTRODUCERE .....**Error! Bookmark not defined.**
- 5.2. MATERIAL ȘI METODE.....**Error! Bookmark not defined.**

5.3. REZULTATELE STUDIULUI PARAMETRILOR MORFOLOGICI **Error! Bookmark not defined.**

5.4. REZULTATELE ANALIZEI HISTOPATOLOGICE A CAZURILOR CARE AU PREZENTAT RECURENȚE LOCALE IPSILATERALE **Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL VI** Error! Bookmark not defined.

**STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC (IHC)** Error! Bookmark not defined.

6.1. MATERIAL ȘI METODE ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2. REZULTATE ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2.1. EVALUAREA EXPRESIEI RECEPTORILOR HORMONALI (ER,PR) ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2.2. EVALUAREA STATUSULUI HER2/NEU ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.3. ANALIZA IMUNOHISTOCHIMICĂ A CAZURILOR CARE AU RECIDIVAT **Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL VII** Error! Bookmark not defined.

**DISCUȚII** Error! Bookmark not defined.

7.1. DISCUȚII PRIVIND PARTEA CLINICĂ ..... **Error! Bookmark not defined.**

7.1.1 Probleme legate de chirurgia tumorii primare a sânului **Error! Bookmark not defined.**

7.1.2. Problema limfadenectomiei axilare în chirurgia conservatoare a cancerului mamar **Error! Bookmark not defined.**

7.1.3. Problema recidivelor locale ale bolii neoplazice mamare după chirurgia conservatoare **Error! Bookmark not defined.**

7.1.4. Discuție asupra indicațiilor operațiilor conservatoare în cancerul mamar **Error! Bookmark not defined.**

*7.2 DISCUȚII PRIVIND STUDIUL HISTOPATOLOGIC (HP)***Error! Bookmark not defined.**

*7.3 DISCUȚII PRIVIND STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC (IHC)***Error! Bookmark not defined.**

**CAPITOLUL VIII**

Error! Bookmark not defined.

**CONCLUZII**

Error! Bookmark not defined.

## REZUMAT

Cuvinte cheie: cancer mamar, chirurgie conservatoare, dimensiune tumoră, raport tumoră-san.

### INTRODUCERE

Cancerul mamar reprezintă o importantă problemă de sanatate publică avand o incidență si o prevalență foarte ridicată în întreaga lume, practic la ora actuală cancerul mamar reprezintă 20-25% din cancerele femeii si aproximativ 15-20% din decesele prin cancer.

Lucrarea de doctorat este structurată in doua părți:

A: partea generală structurată în trei capitole unde este tratată partea teoretica.

B: partea specială structurată în cinci capitole.

**În primul capitol** din partea generală este abordată în detaliu anatomia și fiziologia sanului trecand prin etapele dezvoltarii sanului din perioada intrauterină până la batrânețe. De asemenea este tratată în detaliu anatomia musculară a toracelui, fascia sanului și a peretelui toracic, anatomia venoasă, vasculară si anatomia limfatică, toate acestea avand importanța deosebită în tratamentul chirurgical. Din punct de vedere fiziologic sanul este prezentat în anumite etape: premenstrual, în timpul ciclului menstrual și în postmenopauză, toate aceste etape fiind în stransă corelare cu hormonii și anume:estrogenul, progesteronul, prolactina, ocitocina lactogenul placentar mamar.

**Capitolul II** - Diagnosticul cancerului mamar – abordează în detaliu etapele care trebuie parcurse pentru a stabili un diagnostic corect și complet.

Se știe că screeningul este o metodă bună de descoperire a neoplasmului mamar iar metoda propusă pentru acesta este mamografia cu avantajele sale: simplă, sensibilitate apropiată de 100%.

Examenul clinic cu o anamneză corectă și amanunțită plus examenele paraclinice ne ajută să punem diagnosticul de tumoră mamară. Diagnosticul de certitudine este pus după cum se știe pe punția biopsie tumorală cu ac gros, cu examen HP.

**Capitolul III** își propune să pună în balanță rezultatele cosmetice și controlul local al bolii versus mamectomie.

Avantajele chirurgiei conservatoare sunt următoarele:

- rezultat estetic acceptabil
- morbiditate mai scăzută
- echivalența în ceea ce privește rezultatele pe termen lung între chirurgia conservatoare și chirurgia mutilantă a sânelui.

Pentru obținerea unor rezultate bune este importantă selectarea pacienților pentru chirurgia Conservatoare:

- tumori T1T2 (<4 cm), N0, N1, M0
- T2 > 4 cm la sanii mari
- leziune unică decelabilă clinic sau mamografic.

Procedurile chirurgicale care au fost studiate amanunțit au fost mastectomia și excizia locală extinsă. Scopul exciziei locale lărgite este acela de a înlătura tot țesutul invadat, precum și orice urmă de carcinom „in situ” asigurând o margine sănătoasă cu dimensiune macroscopică de 1 cm.

Partea specială dedicată studiului personal debutează cu studiul clinic și tratamentul chirurgical conservator, studiu care a fost realizat prin analiza retrospectivă a foilor de observație și a fișelor oncologice ale pacienților care au suferit o intervenție conservatoare pentru cancer mamar, intervenție realizată în Clinica IV Chirurgie (Spitalul C.F.) Craiova. Studiul s-a realizat pe un lot de pacienți internate și operate în perioada 1995-2010.

Repartiția pe medii de proveniență a fost 32% în mediul rural și 68% în mediul urban. S-a observat un vârf de incidență între 40-50 ani și un altul între 60-70 ani.



Referitor la topografia tumorii am găsit 160 cazuri (52,8%) în cadranul S-E, 49 cazuri în cadranul S-I, 47 cazuri în I-E , 26 cazuri în cadranul I-I SI 21 cazuri în cadranul central.

Din cele 673 cazuri de cancer mamar din perioada studiată, 303 cazuri au fost operate conservator. Începand din anul 2000 practicăm recupe si ex HP extemporaneu din marginile cavității restante după sectorectomie sau adranectomie. Datorită acestei atitudini s-au descoperit la 40 de paciente care se pretau la chirurgia conservatoare, celule neoplazice la marginile piesei de rezecție ceea ce a dus la transformarea sectorectomiei în mamectomie tip Madden.

În lotul studiat, tratamentul preoperator a fost indicat în 137 de cazuri dintre care 65 paciente au urmat chimioterapie iar 72 au urmat radioterapie.

Din totalul celor 673 paciente au beneficiat de tratament chirurgical conservator un procent de 45,03% (303 cazuri), chirurgie radicală 41,90%(282 cazuri), ambele cu viza curativă si 88 de cazuri (13,07%) fiind operate în scop paleativ.

Este cunoscut faptul că mamectomiei conservatoare i se impută un numar mai mare de recidive comparativ cu chirurgia mutilantă.

Astfel în lotul studiat a avut un procent de 4,52% în toate cazurile pacientele neurmand tratament radiant, procent dublu față de pacientele tratate radical (2,16%).

Modalitatea de rezolvare a recidivelor a fost la 3 cazuri sectorectomie (reexcizie) iar la restul mamectomie radicală la cererea pacientelor.

În studiul HP actual au fost analizate toate cele 303 cazuri de tumori mamare operate conservator din punct de vedere al tipului histologic, gradului de diferențiere a dimensiunilor tumorilor, statusului ganglionilor limfatici, asocierii tumorilor invazive cu o componentă de carcinom în situ, statusului marginilor chirurgicale, varstei pacientelor și de asemenea s-au urmărit asocierile existente între acesti parametri morfo-clinici cu recidivele locale ipsilaterale.

Materialul studiat a fost reprezentat de fragmente de tesut mamar care au fost recoltate de la toate cele 303 cazuri diagnosticate cu carcinom mamar și operate conservator într-o perioadă de 16 ani, cuprinsă în intervalul 1995-2010.

În studiul histologic au utilizat tehnica histologică clasică prin includere la parafină. S-a observat faptul că tumorile invazive au fost mult mai frecvente comparativ cu tumorile în situ. Dintre carcinoamele invazive forma histopatologică cea mai frecventă a fost tip NOS (63,37%) , urmată de carcinomul lobular invaziv (10,56%) și de carcinomul invaziv mixt ductolobular (6,27%).

În funcție de gradul de diferențiere al carcinoamelor mamare s-a constatat că marea majoritate a cazurilor (63,04%) au fost tumori de gradul III, cele mai putine (7,26%) au fost cele de gradul I iar gradul II a fost întâlnit în 249 cazuri reprezentand 70%.

Analizand statusul ganglionilor limfatici s-a constatat ca 7 recidive au fost întâlnite la paciente care prezentaseră ganglioni limfatici pozitivi în momentul diagnosticării tumorii primare iar 5 recidive la paciente care prezentaseră ganglioni negativi .

Studiul imunohistochimic s-a facut la un numar de 82 pacienți cu carcinom mamar invaziv, operați conservator în perioada 1995-2010.

Din cele 303 cazuri de carcinom mamar operate conservator studiate, 82 de cazuri cu carcinom invaziv au fost prelucrate imunohistochimic în vederea determinării receptorilor tumorali și a Her 2, necesare pentru un tratament corect și complet. În acest lot studiat IHC, au fost incluse și cele 11 cazuri de carcinom mamar de tip invaziv care au recidivat ipsilateral.

În **capitolul VI** ( Discutii), am îmbinat discuțiile privind partea clinică, din punct de vedere histopatologic și IHC.

În lucrarea de față s-au ridicat o serie de probleme legate de chirurgia tumorii primare a sanului, problema limfadenectomiei axilare în chirurgia conservatoare, problema recidivelor locale după chirurgia conservatoare.

Studiul histologic actual a fost efectuat pe un lot de 303 pacienti cu cancer mamar std 0-III B, cu tumori T1-T2 și T4b cu dimensiuni sub 5 cm. La acest lot

inclus în studiu s-au analizat o serie de parametri morfoclinici (varsta pacientelor, stadiul de prezentare, dimensiunile tumorilor, tipul histologic, gradul de diferențiere al tumorilor, statusul marginilor chirurgicale, statusul ganglionilor limfatici, prezența carcinoamelor „în situ” și a componentei intraductale extensive) și rata recidivelor precum și asocierile existente între parametrii analizați și recurențele locale ipsilaterale.

Concluziile studiului personal sunt:

1. Tratamentul conservator al cancerului mamar în stadiile I și II reprezintă o opțiune viabilă care oferă pacientelor aceleași șanse de supraviețuire postoperatorie ca și chirurgia mutilantă.
2. Elementul esențial de care trebuie să se țină seama în aplicarea chirurgiei conservatoare în cancerul mamar, pe lângă opțiunea pacientei este reprezentat de raportul dintre volumul tumorii și mărimea sanului; dispărea în acest fel stabilirea arbitrară a dimensiunilor maxime pentru care se poate opta pentru chirurgia conservatoare; indiferent de mărimea tumorii contează obținerea unui rezultat estetic în deplină siguranță oncologică, în caz contrar fiind preferabilă mamectomia radicală urmată de reconstrucție.
3. Radioterapia postoperatorie pe san este obligatorie pentru a obține o rată de recidivă locală satisfăcătoare.
4. Aplicarea tratamentului oncologic complex preoperator poate permite convertirea unor cazuri către „operabilitate conservatoare”, după cum în cazurile incipiente poate permite consolidarea rezultatelor chirurgicale.
5. Chirurgia conservatoare în stadiile I și II trebuie să devină „gold standard” în tratamentul cancerului mamar, rezultatele prospective obținute îndreptând această afirmație;
6. Noțiunea de mamectomie conservatoare paleativă este o idee originală, asupra căreia credem că merită să mai reflectăm.

7. Vârsta pacientelor la momentul diagnosticului tumorii mamare primare este un factor foarte important în privința apariției recurențelor ipsilaterale. Astfel, apariția recurențelor este mult mai frecvent întâlnită la pacientele cu vârsta  $\leq 40$  de ani comparativ cu cele peste 40 de ani, diferența fiind înalt semnificativă statistic ( $p < 0,01$ , HS).
8. Apariția recidivelor locale după chirurgia conservatoare a cancerului mamar incipient sunt corelate mai frecvent cu tumorile primare slab diferențiate (G3) comparativ cu tumorile bine și moderat diferențiate (G1-G2) diferența fiind semnificativă statistic ( $p < 0,05$ , S).
9. Apariția recidivelor locale după chirurgia conservatoare a cancerului mamar incipient nu se corelează semnificativ cu tipul histologic, prezența componentei carcinomatoase intraductale extensive, dimensiunile tumorilor mamare primare și statusul ganglionilor limfatici în cazul ( $p > 0,05$ ). Totuși, carcinoamele de tip ductal invaziv și cele in situ de tip comedocarcinom determină mai frecvent recurențe locale ipsilaterale consecutiv chirurgiei conservatoare a sânului. De asemenea, tumorile invazive asociate cu o componentă in situ de tip extensiv recidivează de peste cinci ori mai frecvent decât cele lipsite de această asociere.
10. Conform studiului actual, parametrul care pare a fi cel mai important în ceea ce privește riscul apariției recidivelor ipsilateral este reprezentat de statusul marginilor de rezecție chirurgicală. Astfel, pacientele cu margini chirurgicale pozitive au un risc foarte înalt semnificativ statistic de a dezvolta recurențe ulterior chirurgiei conservatoare comparativ cu cele cu margini negative ( $p < 0,001$ , VHS)
11. Utilizarea chirurgiei conservatoare ca tratament la pacienții cu margini pozitive este o metodă contraversată, mai ales atunci când pe lângă marginile pozitive se adaugă și un alt factor de risc al recurențelor locale.
12. Rata expresiei receptorilor hormonalți pentru ER și PR, precum și rata expresiei oncoproteinei Her2-neu la cazurile cu carcinom mamar invaziv

operate conservator se încadrează în limitele valorilor observate la cazurile la care intervenția chirurgicală constă în mastectomie.

13. Statusul Her2/neu detectat IHC se corelează semnificativ statistic ( $p=0,034$ ) cu absența receptorilor pentru PR și nu se identifică o corelație nesemnificativă ( $p=0,539$ ) între statusul Her2/neu detectat IHC și absența receptorilor pentru ER.
14. Metoda de hibridizare in situ cu cromogen (CISH) este absolut necesară pentru încadrarea corectă a cazurilor Her2 echivoce la examenul IHC.
15. Statusul Her2 detectat prin CISH se corelează înalt semnificativ statistic ( $p=0,00074$ , VHS) cu fenotipurile hormonale, tumorile Her2 negative fiind caracteristice imunofenotipului clasic ER+PR+, în timp ce tumorile Her2 pozitive sunt caracteristice fenotipului ER+PR-.
16. Între fenotipurile hormonale particulare și fenotipul hormonal clasic ER+PR+ nu se evidențiază diferențe semnificative statistic privind stadiul la prezentare al carcinoamelor mamare invazive operate conservator.
17. Comparativ cu fenotipul clasic ER+PR+, tumorile lipsite de receptori pentru progesteron ER+PR- se asociază semnificativ statistic ( $p=0,004$ ) cu tumorile slab diferențiate-G3.
18. Statusul Her2 după IHC și hibridizare in situ se corelează semnificativ statistic cu gradul de diferențiere al carcinoamelor studiate ( $p=0,028$ ), tumorile Her2 pozitive fiind slab diferențiate G3, și nu se corelează cu stadiul tumorilor la prezentare.
19. Recurențele locale ipsilaterale după chirurgia conservatoare a sânelui sunt de trei ori mai frecvente în cazul carcinoamelor cu status inițial Her2 pozitiv comparativ cu cele cu status Her2 negativ, dar fără diferențe semnificative statistic.

20. Recidivele ipsilaterale mamare după chirurgia conservatoare a sânului și radioterapie se asociază semnificativ statistic cu absența receptorilor pentru estrogen ( $p=0,013$ ), cu absența receptorilor pentru progesteron ( $p=0,037$ ) și cu fenotipul lipsit de ambii receptori hormonali ER-PR – ( $p=0,028$ ).