



Universitatea
Transilvania
din Braşov

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicina

Med. Gheorghiu Alfred Redalf Alen

**Titlul tezei: Evoluția chirurgiei cancerului
de sân și influența studiilor genetice și
hormonale asupra acestuia**

**Titlul tezei: The evolution of breast cancer
surgery and the influence of genetic and
hormonal studies on it**

REZUMAT / ABSTRACT

Conducător științific

Prof.dr.med. Aurel Mironescu

BRAȘOV, 2022

D-lui (D-nei)

COMPONENȚA

Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Brașov

Nr. din

PREȘEDINTE:

Prof Univ. Dr. Med. Liliana Rogoza

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof Univ. Dr. Med. Aurel Mironescu

REFERENȚI:

Prof univ. Dr. Med. Scârnețiu Ioan

Prof Univ. Dr. Med. Grigorean Valentin Titus

Prof. Univ. Dr. Med. Iulian Brezean

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat:, ora 10, sala K2,3

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic, în timp util, pe adresa**adresă mail instituțională**

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.

Vă mulțumim.

CUPRINS (lb. română)

INTRODUCERE.....	pag.4
Contribuții personale la studiile efectuate	pag.7
1 Materiale si metodă pentru studiul tratament chirurgical conservator al sânului.....	pag.7
1.1 Rezultate studiu chirurgical.....	pag.13
2. Materiale și metodă pentru studiul genetic	pag.26
2.1 Rezultate studiul genetic.....	pag.27
3. Materiale și metodă pentru studiul hormonal.....	pag.38
3.1 Rezultate studiul hormonal.....	pag.39
4. Concluzii.....	pag.67
4.1 Concluzii generale la studiul chirurgical	pag.67
4.2 Contribuții personale la studiul chirurgical.....	pag.70
4.3 Concluzii generale la studiul genetic.....	pag.70
4.4 Contribuții ersonale la studiul genetic.....	pag.71
4.5 Concluzii generale la studiul hormonal.....	pag.72
4.6 Contribuții personale la studiul hormonal.....	pag.73
5. Concluzii finale.....	pag.74
BIBLIOGRAFIE.....	pag.77

INTRODUCERE

Am ales în dezbatere cancerul de sân, întrucât în contextul actual, reprezintă principala formă de cancer la femei, cu o mortalitate crescută. Este cunoscut faptul că în prezent se caută cât mai multe metode chirurgicale și oncologice de tratament al pacientelor cu cancer de sân, care să facă posibilă vindecarea în totalitate, cu prevenirea recidivelor și a recăderilor. În această situație un studiu amplu pe care aș dori să îl fac, referitor atât la unele metode chirurgicale moderne (chirurgia conservatoare a sânelui), cât și la studiile genetice și hormonale efectuate la pacientele cu cancer de sân, sper să aducă noi rezultate, legate de evoluția acestor bolnave, scăzând recidiva locală și îmbunătățind substanțial prognosticul de supraviețuire la 5 și 10 ani.

Un alt aspect important, care m-a făcut să aleg tema legată de cancerul de sân, a fost reprezentat de numărul mare de paciente cu cancer de sân, care s-a adresat serviciului de Chirurgie Generală 2, a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov .

Titlul tezei de doctorat ales, se referă la metodele moderne de tratament chirurgical în cazul cancerului de sân, la care am adăugat și influențele studiilor genetice și hormonale în evoluția acestuia, întrucât consider că această temă este de actualitate în zilele noastre, iar cercetarea efectuată, ar putea să aducă unele inovații legate de aspectele fizice și psihoemoționale ale femeilor bolnave de cancer, mai ales din punct de vedere al tratamentului chirurgical. În acest caz, este vorba de un tratament chirurgical conservator al sânelui, care numai este mutilant pentru pacientă. Ce am încercat să aducem original în studiu, din punct de vedere chirurgical, a fost aplicarea tratamentului chirurgical conservator și la paciente care au avut tumori încadrate în stadiul IIIA, unde dimensiunea tumorii a fost între 5 și 7 cm, iar rezultatele la aproximativ 5 până la 10 ani post operator, să fie favorabile.

Referitor la studiile genetice și hormonale efectuate de-a lungul redactării acestei teze, s-a ajuns la concluzia că ele pot aduce un beneficiu acestor paciente prin precizarea unor mutații genetice ce apar în aceste cazuri, putându-se face un screening mai aprofundat al acestei boli. De asemenea se poate face și un screening al femeilor sănătoase, din familiile cu antecedente de cancer de sân, care au un risc crescut de a dezvolta această boală. În această situație se pot aplica tratamente chirurgicale, atât radicale cât și conservatoare de sân, pentru aceste bolnave. Tratamentul chirurgical cu cât este practicat mai precoce, fără ca pacientele să ajungă la stadii avansate de boală, face ca prognosticul de recidivă să fie bun la 5 ani, iar prognosticul de supraviețuire la 10 ani, să fie și el bun.

Studiile genetice, au avut scopul de a descoperii în principal mutațiile genetice frecvent întâlnite în cancerul de sân, dar au dus și la descoperirea unor mutații genetice noi, care asociate cu mutațiile specifice din cancerul de sân, să dea o evoluție nefavorabilă a bolii.

În aceste cazuri tratamentul caracteristic cancerului de sân, trebuie să asocieze și metode suplimentare de terapie, pentru mutațiile genetice asociate, ducând astfel la o evoluție favorabilă. De asemenea am încercat să evidențiem și dacă studiile genetice influențează evoluția cancerului de sân, în ceea ce privește tratamentul chirurgical aplicat acestor paciente. Acesta a fost scopul principal al studiului genetic pe care l-am efectuat și sper că, pe viitor, studiile genetice să poată fi disponibile pentru fiecare pacientă bolnavă de cancer de sân, astfel ușurându-se munca echipei medico chirurgicale și oncologice, cu beneficii mari pentru pacientă, în ceea ce privește prognosticul de supraviețuire și calitatea vieții acesteia.

O altă problemă abordată în cursul cercetării, a fost legată de studiul hormonal al pacientelor cu cancer de sân, în această situație, cercetarea bazându-se pe prezența sau absența receptorilor hormoni pe suprafața celulelor canceroase. Acest lucru poate duce la o selecție adecvată a cancerelor, care pot fi hormono dependente sau hormono independente, cu importanță majoră în abordarea terapeutică ulterioară a acestor cazuri, la care tratamentul, pe lângă blocații ai receptorilor hormoni, să folosească și alte metode specifice, pentru cancerele hormono independente, împiedicându-se astfel recidivele locale și metastazele la distanță. De asemenea am vrut să vedem și în cazul acestor paciente, dacă terapia chirurgicală complexă versus terapia chirurgicală clasică, alături de hormoni și chimioterapie, este mai eficientă, din punct de vedere al supraviețuirii și recidivelor locale și la distanță post operator,

S-a putut realiza și depistarea cancerelor HER2 + sau -, care a avut o importanță deosebită în ceea ce privește agresivitatea formelor de cancer de sân, știut fiind faptul că formele HER2+ sunt mai agresive ca cele HER2-. Aceste date sunt importante pentru abordarea terapeutică ulterioară, care ar trebui să fie și ea, mult mai agresivă.

Tot în cadrul studiului hormonal, am identificat și principalii factori de risc cu influență hormonală în cancerul de sân, încercând astfel să aduc un ajutor medicului oncolog, pentru terapia hormonală ce poate fi administrată acestora pe viitor.

Obiectivele principale din cadrul acestei teze de doctorat, s-au bazat pe multiple studii de specialitate randomizate, efectuate în centre medicale mari și pe ghidurile ESMO de tratament ale cancerului de sân și sunt reprezentate de noi perspective în cadrul tratamentului chirurgical modern al sânului, extinzând astfel, pe baza studiilor efectuate și a rezultatelor obținute, aplicabilitatea chirurgiei conservatoare de la stadiile I și II de cancer de sân și la stadiul IIIA.

În ceea ce privește studiile genetice, se încearcă să se facă posibilă aplicarea acestor studii la toate bolnavele cu cancer de sân, prin includerea testelor genetice în metodele de diagnostic standard al cancerului de sân, în România. Legat de studiile hormonale și ele ar trebui introduse în bateria de teste obligatorii pentru depistarea și tratarea pacientelor cu cancer de sân, întrucât printr-o informare corectă și bine documentată, asupra factorilor hormoni ce intervin în dezvoltarea cancerului de sân, pacientele ar putea beneficia de un tratament

hormonal bine țintit, care ar favoriza, pe lângă tratamentul chirurgical, asociat cu radio și chimio terapie, o vindecare mai bună, un prognostic de supraviețuire și o calitate a vieții acestor paciente, cât mai apropiată de normal.

Tot legat de studiile hormonale și genetice, încerc să arăt, că indiferent de stadiul bolii, dacă pacienta are o încărcare genetică mare pentru cancerul de sân și prezintă risc genetic și hormonal mare, în ceea ce privește cancerul de sân, tratamentul chirurgical complex (mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie axilară bilaterală) asociat cu oovarectomie bilaterală, rămâne singura soluție chirurgicală viabilă ce poate asigura o evoluție postoperatorie bună, fără recidive locale și la distanță și cu o calitate a vieții bună, cât mai aproape de normal.

CONTRIBUȚII PRSONALE LA STUDIILE EFECTUATE

1 MATERIAL ȘI METODĂ PENTRU STUDIUL TRATAMENT CHIRURGICAL CONSERVATOR AL SÂNULUI PENTRU STADIUL IIIA DE CANCER DE SÂN.

În perioada 2009 – 2016, în Secția Chirurgie 2 a S.C.J.U.Bv, au fost internate și operate 375 paciente cu tumori de sân; dintre acestea, 255 de paciente au avut tumori maligne de sân, în diferite stadii evolutive reprezentate astfel:

-45 de cazuri tumori de sân în stadiu I (17,64%)

-50 cazuri de tumori de sân în stadiu II (19,61%)

-102 cazuri tumori de sân în stadiu IIIA (40%)

-58 de cazuri tumori de sân în stadiu IIIB, IIIC și IV (22,75%) (vezi Tab.1,2,, Fig. 1,2)

Tabelul 1 Numărul total de cazuri tumori maligne și benigne operate în perioada 2009-2016

Nr total tumori de sân operate între 2009 - 2016	Nr. tumori maligne operate între 2009 - 2016	Nr. tumori benigne operate între 2009-2016
375 cazuri	255 cazuri	120 cazuri

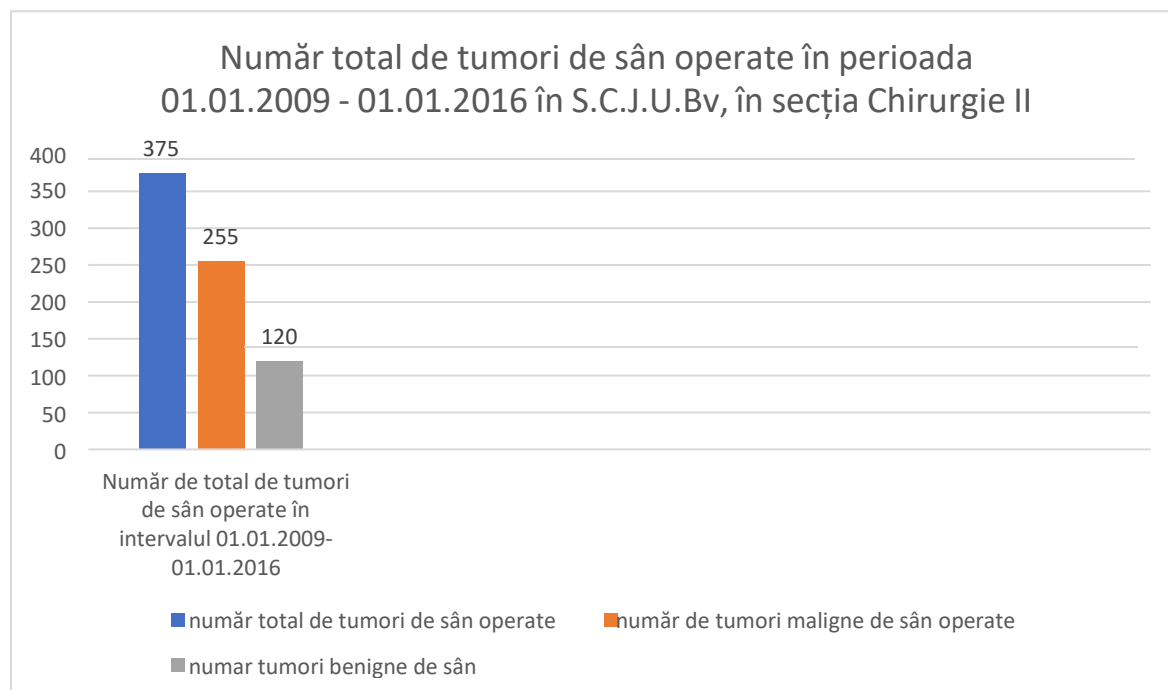


Figura 1. Numărul total de cazuri tumori de sân operate în perioada 2009-2016

Tabelul 2 Stadiile tumorilor maligne de sân, din totalul celor 255 cazuri operate

Stadiul tumorilor maligne operate	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul IIIA	Stadiile IIIB,IIIC, IV
Nr. tumorilor maligne din totalul de 255 tu operate	45 cazuri (17,64%)	50 cazuri (19,61%)	102 cazuri (40%)	58 cazuri (22,75%)

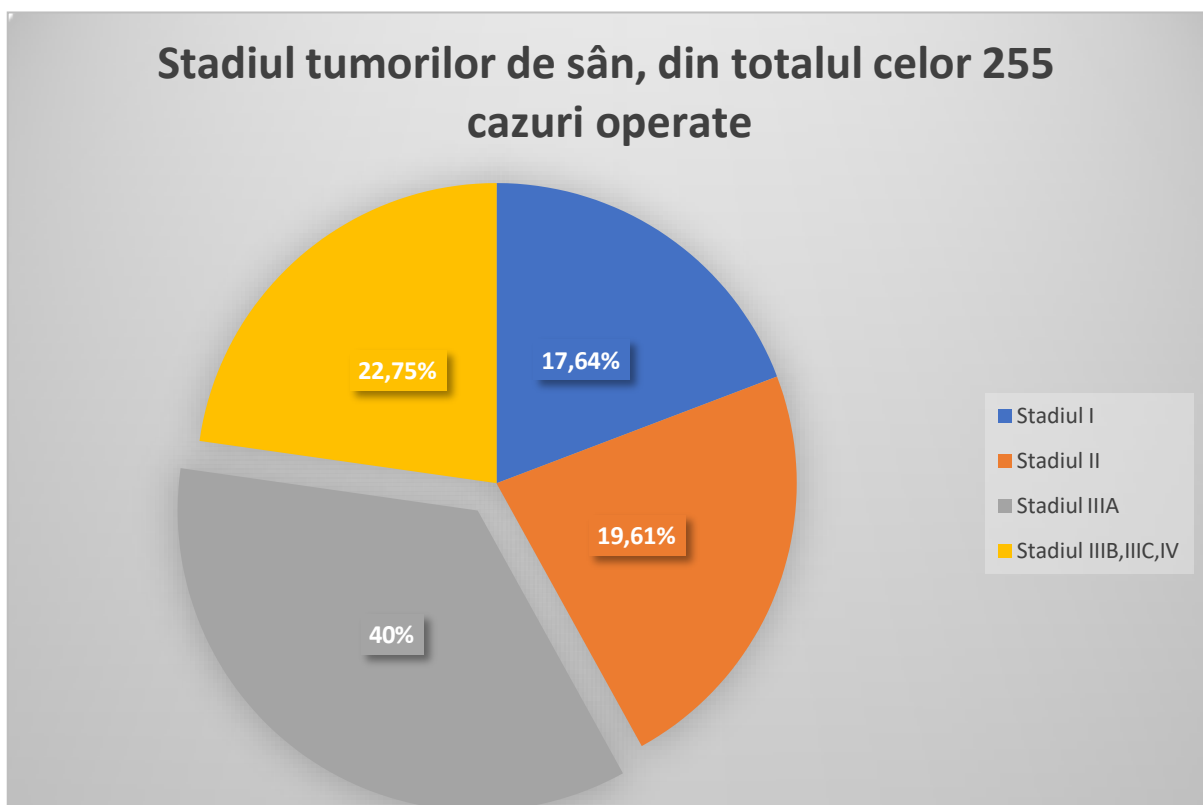


Figura 2 Stadiile tumorilor maligne de sân, din totalul celor 255 cazuri operate

Stadializarea cazurilor cu tumori de sân, a fost făcută pre operator, pe baza anamnezei, a examenului clinic și a examenelor paraclinice – imagistice (mamografie, ecografie) și a examenelor histopatologice (puncție biopsie din leziune pentru toate cazurile în Std IIIA). Din totalul de 255 cazuri de tumori de sân, au fost selecționate pentru tratament chirurgical conservator, toate cazurile în stadiul I, 10 cazuri în stadiul II și 90 de cazuri, din cele 102 cazuri în stadiul IIIA. Restul de 12 cazuri tumori în stadiul IIIA, au participat la studiul hormonal. Restul de 40 de cazuri cancer de sân în stadiul II de boală, au participat la studiul hormonal și studiul genetic (pentru studiul hormonal 27 cazuri, pentru studiul genetic 13 cazuri). O parte din cele 58 de cazuri în stadiile IIIB, IIIC și în stadiul IV, au participat la studiul genetic și hormonal (44 cazuri). Cele 90 de cazuri de cancer de sân în stadiul IIIA de boală, au fost internate și operate în secția chirurgie II a SCJUBV, în perioada 2010- 2013.

Cele 90 de cazuri în stadiul IIIA de boală, au fost împărțite în două loturi, pe baza unui scor de selecție a cazurilor, pentru chirurgie conservatoare, impus de noi și care a avut mai multe criterii de apreciere. Acest scor de selecție pentru chirurgie conservatoare, a avut următorii parametri, pe baza cărora a fost calculat. Valoarea maximă a scorului a fost de 19, iar valoarea minima de 11. Între aceste valori, s-a considerat pe baza parametrilor studiați, că un scor cuprins între 11-15 poate fi admis pentru chirurgie conservatoare, iar un scor cuprins între 16-19, nu este admis pentru aplicarea chirurgiei conservatoare, în aceste cazuri efectuându-se chirurgie clasică. Ceea ce am adus nou în această lucrare, este chiar **scorul de selecție** al cazurilor în stadiul IIIA de boală, pentru chirurgia conservatoare. Acest **scor de selecție** este în mare parte format din criteriile cunoscute pentru chirurgia conservatoare din stadiile I și II, cu unele modificări, la care s-au alăturat și alte criterii noi. Criteriile scorului de selecție pentru chirurgie conservatoare, în cazul cancerului de sân în stadiul IIIA, sunt prezentate în tabelul 3 și sunt detaliate mai jos.

Mărimea tumorii a fost calculată prin măsurători ale formațiunii tumorale în urma examenului ecografic mamar, și a examenului mamografic, ce au putut indica mărimea exactă a tumorii la nivelul sânului. Astfel, dacă tumora a fost cuprinsă între 5 cm și 6 cm, a primit un scor de 1 punct, iar dacă a fost mai mare de 6 cm, dar mai mică de 7 cm, a primit un scor de 2 puncte.

Pentru a putea raporta volumul tumorii la volumul sânului, s-a considerat, atât sânul cât și tumora ca fiind de formă sferică, calculându-se astfel volumele lor, după formula, volumul sferei este $V=4\pi R^3/3$, unde $\pi=3,14$, iar R este raza sferei calculată la examenul ecografic și mamografic al sânului. Se obțin astfel valori ale volumului sânului și tumorii, care se raportează apoi una față de alta. Dacă volumul tumorii se încadrează în 1/6 din volumul sânului, avem conform scorului nostru 1 punct. Dacă însă volumul tumorii depășește 1/6 din volumul sânului, atunci scorul este de 2 puncte.

Prezența **adenopatiilor axilare**, este menționată atât de examenul clinic palpator al axilei, cât și de examenul ecografic al axilei. În această situație, conform scorului nostru, prezența adenopatiei axilare, se notează cu 2 puncte, iar absența adenopatiei axilare se notează cu 1 punct.

Prezența sau absența **metastazelor la distanță** (pulmon, ficat, sistem osos, creier), se apreciază pe baza examenului computer tomografic. Prezența metastazelor la distanță, este criteriu de excludere a pacientei din lot, absența metastazelor la distanță se notează cu 1 punct.

Tabelul 3. Scor de selecție al pacienților cu cancer de sân în stadiul IIIA, pentru chirurgie conservatoare, aplicat și implementat în cadrul studiului efectuat.

Parametru analizat	Valoare in puncte		Valoare in puncte
Mărimea tumorii	Între 5 și 6 cm	1 punct	Peste 6 cm dar mai mică de 7cm 2 puncte
Volumul tumorii raportată la volumul sânului	1/6 din volumul sânului	1 punct	Mai mare de 1/6 din volumul sânului 2 puncte
Prezența adenopatiilor axilare	Fără adenopatii axilare palpabile	1 punct	Cu adenopatii axilare palpabile 2 puncte
Prezența metastazelor la distanță	Fără metastaze	1 punct	Cu metastaze Criteriu de excludere din lot!!!
Leziuni de permeație la nivelul sânului	Fără leziuni	1 punct	Cu leziuni 2 puncte
Localizarea tumorii în cadranele sânului	Cadranul central Criteriu de excludere din lot!!!		Celelalte cadrane 1 punct
Voința pacientei exprimată	Da	1 punct	Nu Criteriu de excludere din lot!!!
Tipul histopatologic al tumorii	Carcinom ductal	1punct	Carcinom lobular sau carcinom medular 2 puncte
Tipul de mutație genetică	Mutație BRCA1	1punct	Mutație BRCA2 2 puncte
Gradingul tumoral	G1, G2	1 punct	G3 2 puncte
Starea HER 2	HER 2-	1 punct	HER 2 + 2 puncte
Fenotipul tumorii	ER-/PR-	1 punct	ER+/PR+ 2 puncte

Leziunile de permeație la nivelul tegumentului sânului, reprezintă un alt parametru al scorului nostru, astfel că, prezența acestor leziuni se asociază cu un scor de 2 puncte, pe când absența acestor leziuni se asociază cu un scor de 1 punct.

În ceea ce privește **localizarea tumorii la nivelul sânului**, acest lucru a putut fi precizat prin examen clinic palpatoriu al sânului, astfel ca prezența tumorii în cadranul central este criteriu de excludere a pacientei din lot, pe când pentru localizarea tumorii în celelalte cadrane ale sânului, punctajul este de 1 punct.

Având în vedere **voința exprimată a pacientei**, pentru efectuarea chirurgiei conservatoare a sânului, acest criteriu a reprezentat un punct forte, în alegerea terapiei de urmat, în cazul bolnavelor cu cancer de sân în stadiul IIIA de boală, deoarece chiar dacă s-ar fi încadrat într-un scor de admisie pentru chirurgie conservatoare a sânului (scor între 11 - 16) și nu a fost de acord cu această terapie, nu se poate practica chirurgie conservatoare în aceste cazuri.

Tipul histopatologic de cancer de sân, a fost stabilit prin puncție biopsie a formațiunii tumorale de la nivelul sânului, și a avut următoarea repartizare a punctelor în funcție de acest rezultat: pentru tipul histopatologic de cancer ductal s-a acordat 1 punct, iar pentru tipurile histopatologice lobular sau medular s-au acordat 2 puncte.

De asemenea a fost studiată și prezența **mutațiilor pe genele BRCA1/2**, prin folosirea panelului pentru mutații pe aceste gene.

În acest caz punctajul a fost stabilit astfel, dacă pacienta prezenta mutație pe gena BRCA1 a primit 1 punct, iar dacă prezenta mutație pe gena BRCA2 a primit 2 puncte.

Legat de **gradingul tumoral, de starea HER 2 și de fenotipul tumorii**, ne-am folosit de piesa de biopsie obținută prin puncție, care a fost supusă examenului anatomopatologic. Astfel dacă avem un grading tumoral G1,G2 pacienta primește 1 punct, iar dacă are grading tumoral G3 primește 2 puncte.

Legat de starea HER 2 a tumorii, dacă aceasta este negativă primește 1 punct, iar dacă este pozitivă primește 2 puncte. Pentru fenotipul tumorii cazurile ER-/PR- au beneficiat de 1 punct, iar cazurile ER+/PR+ au beneficiat de 2 puncte.

Au fost notate așa din cauza agresivității lor și anume dacă este HER2 +, tumora este mult mai agresivă ca și evoluție, și atunci va beneficia de un punctaj mai mare, de asemenea cu cât gradingul tumoral este mai mare și agresivitatea tumorii crește, fapt pentru care a primit punctaj mai mare. În ceea ce privește fenotipul tumorii, dacă este ER-/PR-, atunci nu poate beneficia de tratament hormonal și în această situație a fost notată cu un punctaj mai mic.

În urma aplicării acestui algoritm de admisie a pacientelor pentru chirurgie conservatoare a sânului, din cele 90 de paciente cu cancer de sân în stadiul IIIA, au fost selecționate 43 de paciente pentru această procedură, ele obținând un scor între 11 și 15, cel mai frecvent scor întâlnit, fiind cel de 14, în 25 de cazuri din cele 43 admise.

Restul de 47 de cazuri de cancer de sân în stadiul IIIA de boală, au obținut un scor cuprins între 16 și 19, cel mai frecvent întâlnit scor fiind de 18, întâlnit la 30 de cazuri, din cele 47, motiv pentru care nu au fost admise pentru practicarea chirurgiei conservatoare, acestea fiind supuse tratamentului chirurgical clasic, mastectomie totală tip Madden, cu limfadenecomie axilară homolaterală.

S-au creat astfel două loturi de paciente cu cancer de sân în stadiul IIIA de boală, un **lot A** de 43 de paciente care a fost supus chirurgiei conservatoare a sânului și un **lot B** de 47 de paciente care au urmat chirurgia clasică a sânului, adică mastectomie totală cu limfadenectomie axilară homolaterală. Pacientele din cele două loturi, au putut fi urmărite comparativ, pe parcursul evoluției lor postoperatorii, pe o perioadă de 5 și 10 ani.

Trebuie menționat că pacientele incluse în acest studiu, nu au mai dorit să participe la celelalte studii astfel că, eșantioanele de paciente sunt diferite pentru fiecare studiu în parte.

1.1 REZULTATELE STUDIULUI:

Din punct de vedere al vârstei pacientelor, aceasta a fost cuprinsă în intervalul 35-70 ani, din care, pentru lotul de paciente care fost supus chirurgiei conservatoare, 17 paciente au avut vârstă sub 50 de ani și 26 de paciente cu vârstă peste 50 de ani, iar pentru lotul de paciente carea fost supus chirurgiei clasice, 21 de paciente au avut sub 50 de ani și 26 de paciente au avut peste 50 de ani.. (vezi Tab.4, Fig.3)

Tabelul 4. Repartiția pe vârstă a cazurilor operate prin chirurgie conservatoare și chirurgie clasică

<i>Intervalul de vârstă al pacientelor operate prin chirurgie conservatoare, cuprins între 35 – 70 de ani</i>	<i>Lotul A de paciente operate prin chirurgie conservatoare din care:</i>	<i>Lotul B de paciente operate prin chirurgie clasică din care:</i>
Sub 50 de ani	17 cazuri	21 cazuri
Peste 50 de ani	26 cazuri	26 cazuri

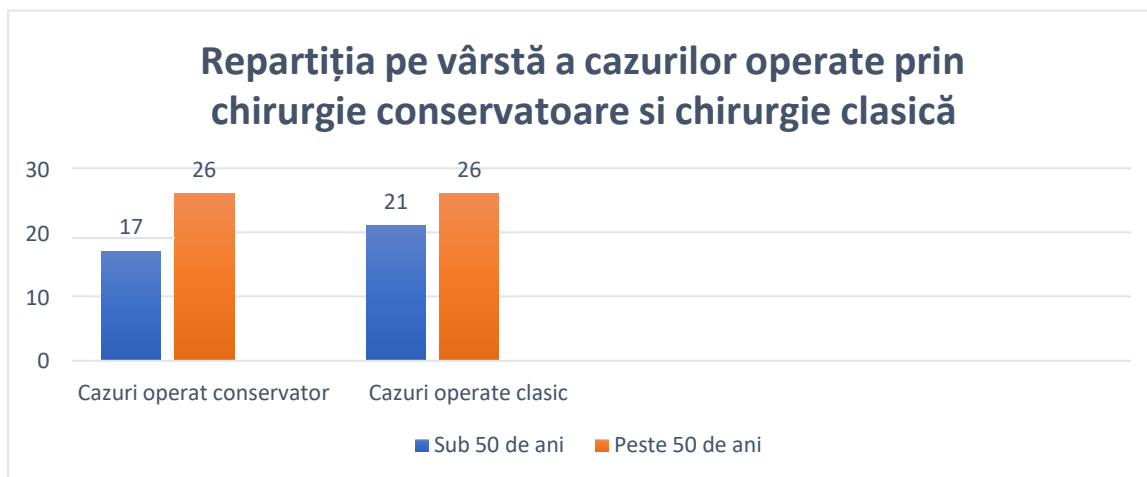


Figura 3. Repartiția pe vârstă a cazurilor operate prin chirurgie conservatoare și chirurgie clasică

Legat de mediul de proveniență a bolnavelor din cele două loturi studiate avem următoarea repartiție a cazurilor: din cele 43 de cazuri operate conservator, 24 de cazuri provin din mediul urban, iar 19 cazuri provin din mediul rural; din cele 47 de cazuri operate prin chirurgie clasică, 37 de cazuri provin din mediul urban și 10 cazuri provin din mediul rural. (Vezi Tab. 5, Fig.4)

Tabelul 5. Mediul de proveniență al cazurilor operate prin chirurgie conservatoare și prin chirurgie clasică.

Mediul de proveniență al pacienților operate:	Mediul urban	Mediul rural
Lotul A	24 cazuri	19 cazuri
Lotul B	37 cazuri	10 cazuri

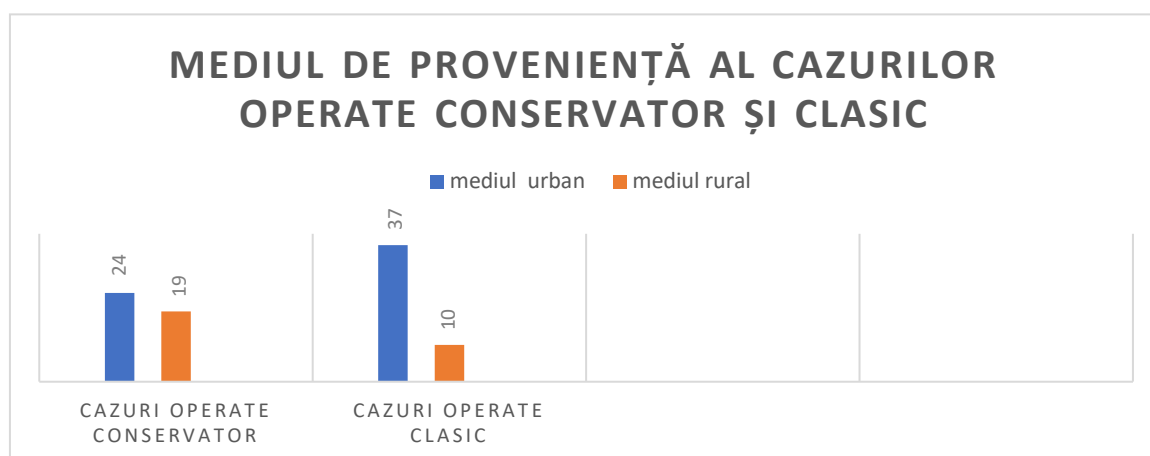


Figura 4 Mediul de proveniență al cazurilor operate prin chirurgie conservatoare și prin chirurgie clasică.

Ca și localizare a tumorii la nivelul sânelui, în cazul celor 43 paciente operate prin chirurgie conservatoare, avem următoarea localizare a tumorii:

- CSE 15 cazuri
- CSI 13 cazuri
- CIE 8 cazuri
- CII 7 cazuri

Ca și localizare a tumorii la nivelul cadranelor sânelui, pentru cele 47 de cazuri operate prin chirurgie clasică, avem următoarea repartizare:

- CSE 20 cazuri
- CSI 11 cazuri
- CIE 7 cazuri
- CII 5 cazuri
- CC 4 cazuri (vezi Tab.6, Fig.5)

Tabelul 6. Repartiția pe cadrane la nivelul sânelui a tumorilor operate prin chirurgie conservatoare și chirurgie clasică

Cadrantul sânelui în care a apărut tumora	CSE	CSI	CIE	CII	CC
Lotul A	15 cazuri	13 cazuri	8 cazuri	7 cazuri	0 cazuri
Lotul B	20 cazuri	11 cazuri	7 cazuri	5 cazuri	4 cazuri

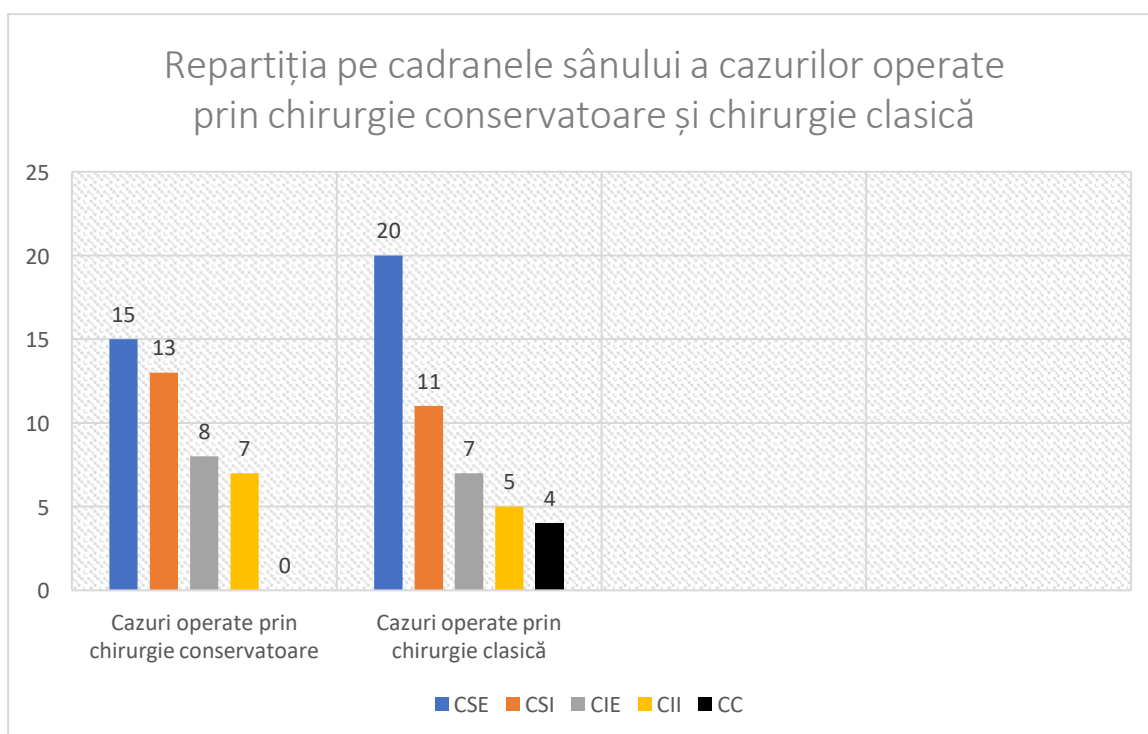


Figura 5. Repartiția pe cadrane la nivelul sânelui a tumorilor operate prin chirurgie conservatoare și chirurgie clasică

De menționat că 17 cazuri de cancer mamar în stadiul IIIA de boală, din lotul A cu dimensiunea tumorii de 6 cm, au primit la indicația oncologului, chimio și radioterapie preoperator, obținându-se o remisie a formațiunii tumorale de până la 1,5 cm (remisiunea a fost vizibilă pe examenele mamografice și ecografice efectuate pe parcursul terapiei).

Celelalte 26 de paciente din lotul A, tot la indicația oncologului, au urmat 4 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă, cu Docetaxel 75 mg în prima zi, Epirubicin 75 mg în prima zi și Ciclofosamidă 500 mg în prima zi și în ziua 21. Și în această situație pacientele au răspuns satisfăcător la terapie, observându-se o remisiune a formațiunii tumorale de până la 1cm.

Ulterior la cele 43 de cazuri din Lotul A s-a marcat ganglionul santinelă de către medicul oncolog, cu 12 ore preoperator, prin injectarea unui colorant vital albastru peri areolar, care a avut ca și scop evidențierea intraoperatorie a acestuia. Intervenția chirurgicală la cele 43 de cazuri s-a efectuat sub anestezie generală cu intubație orotraheală, fără incidente. Tehnicile chirurgicale conservatoare au fost variate, mai restrânse sau mai extinse, în funcție de volumul tumorii, de vârsta pacientelor și de mărimea sânilor. Tehnica chirurgicală conservatoare a constat în sectorectomie lărgită, cu margini mari de rezecție, în țesut mamar aparent sănătos peri tumoral (până la 1,5-2 cm). În profunzime, extirparea de țesut peri tumoral a mers până pe planul muscular.

În cazul în care s-a făcut tumorectomie, marginile de rezecție din țesutul mamar relativ normal peri tumoral, au fost de minim 1,5 cm. Tegumentul supraiacent formațiunii tumorale, a fost excizat în 7 de cazuri, când am avut o localizare superficială a tumorii, din rațiuni oncologice (evitarea de recidive tumorale tegumentare), iar în 5 cazuri a fost excizat din considerente estetice.

Descoperirea și extirparea ganglionului santinelă, care apare colorat în violet, a fost urmată de examen extemporaneu al acestuia, în toate 43 de cazuri operate. În 17 cazuri ganglionul santinelă a fost pozitiv în urma examenului histopatologic extemporaneu, la aceste cazuri fiind necesară efectuarea limfadenectomiei axilare homolaterale. La restul de 26 de cazuri din lot ganglionul santinelă a fost negativ, în aceste situații nefiind nevoie de limfadenectomie axilară homolaterală.

În cazul tumorilor situate în CSE, disecția ganglionului santinelă urmată de limfadenectomie axilară homolaterală, acolo unde a fost necesară, s-a practicat pe aceeași incizie cu cea de extirpare a tumorii, prelungită axilar. În cazul în care tumora a fost localizată într-un alt cadran al sânelui, disecția ganglionului santinelă urmată de limfadenectomia axilară, acolo unde a fost necesară, s-a practicat pe o incizie separată, efectuată pe marginea externă a marelui pectoral.

Toate cazurile au beneficiat de drenaj aspirativ al plăgii de sân, post operator (tip Redon), care s-a suprimat în a doua sau a treia zi de la operație. (experiența Clinica chirurgie 2, S.C.J.U.Bv)

În cazurile cu limfadenectomie axilară, s-a asociat și drenaj aspirativ (tip Redon), în axilă, acesta fiind suprimat la aproximativ 15 – 20 de zile post operator, în funcție de cantitatea de limfă drenată (dacă timp de 2 zile consecutiv am avut un drenaj mai mic de 20 ml, drenajul s-a suprimat-**experiența noastră în clinică**).

Limfadenectomie axilară, a extirpat un număr de ganglioni cuprinși între 6-10, pentru fiecare caz, ganglionii făcând parte din stațiile ganglionare 1 și 2 Berg (conform examenului histopatologic).

Examenul histopatologic post operator pe piesa de rezecție, a venit să confirme și să întărească examenul histopatologic efectuat prin puncție biopsie pre operator, rezultatul arătând prezența în aceste cazuri de carcinom ductal, moderat și bine diferențiat.

Post operator, toate cazurile au fost supuse terapiei oncologice adjuvante, adică s-a practicat radioterapie externă, cu 50 Gy pe sânul operat, la 1-2 luni de la intervenția chirurgicală. Au fost practicate cure de radioterapie de 5 până la 10 minute, de cinci ori pe săptămână, durata tratamentului fiind de trei sau șase săptămâni. Radioterapia postoperatorie a fost practică pentru prevenirea recurențelor locale. De asemenea s-a administrat și chimioterapie postoperatorie, tot pentru același considerent, de a prevenii recidiva locala și la distanță, tratamentele fiind inițiate de medicul oncolog.

Post operator, pacientele au fost evaluate din punct de vedere al evoluției imediate și tardive înregistrându-se următoarele rezultate:

a. Rezultatele postoperatorii imediate au fost: 15 cazuri de colecții, din care 10 colecții axilare, după 5 zile de la suprimarea tubului de dren axilar și 5 seroame ale plăgii pre toracice (care au fost rezolvate prin puncție și incizie evacuatorie), 7 edeme limfatice ale brațului, care s-au remis prin bandaje elastice compresive ale brațului, gimnastică recuperatorie și antiinflamatoare.

b. Rezultatele postoperatorii tardive sunt reprezentate de rata de supraviețuire fără recidivă, precum și de rata de supraviețuire totală. Urmărirea postoperatorie a pacientelor se face cu dificultate, din mai multe considerente, de tip economico-social, datorită prezentării pacientelor la alți medici sau pur și simplu datorită neprezentării la consulturile programate, pe motiv că se simt bine, lucru care face dificil studiu retrospectiv și evaluarea la distanță a eficacității tratamentului chirurgical conservator, la cazurile operate.

În lotul nostru format din 43 de paciente, am pierdut din urmărire 2 cazuri, probabil pe motivele menționate mai sus. În schimb pentru cele 41 de cazuri, ce le-am putut urmări prin prezentări periodice la consult oncologic și chirurgical, media de urmărire a fost de aproximativ 5 până la 10 ani post operator. Urmărirea pacientelor s-a făcut prin examen medical clinic și paraclinic la medicul oncolog, care a constat din următoarele: hemoleucogramă și biochimie completă, la care s-au adăugat și markeri tumorali, examen clinic general pe aparate și sisteme, examen computer tomograf cap, gât, torace, abdomen, pelvis. În primul și în al doilea an post operator, controalele au fost efectuate trimestrial, în anul al treilea și al patrulea post operator, controalele au fost efectuate la interval de patru luni, iar în anul al cincilea post operator, controalele au fost efectuate semestrial. Ulterior controalele s-au efectuat o dată pe an.

În urma acestor controale riguroase efectuate post operator, s-au observat următoarele rezultate:

Într-un caz a fost prezent un scler-edem, dezvoltat pe un edem al sânelui, ca urmare probabil a radioterapiei postoperatorii, ce a apărut la un interval de 1 an de la operație; s-a rezolvat prin corticoterapie sistemică; am avut și **6 cazuri** de limfedem al brațului, la pacientele la care s-a practicat limfadenectomie axilară homolaterală, intervalul de timp la care a apărut această complicație, fiind de 8 luni post operator; în aceste 6 cazuri, pacientele au beneficiat, în cadrul consultului oncologic de o nouă cură de radioterapie, cu o doză de radiație de 30Gy, pe axila evedată la primul timp operator, cu rezultate satisfăcătoare post radioterapie suplimentară (reducerea edemului limfatic al brațului la un interval de 2 săptămâni de la radioterapia suplimentară);

Am avut și **2 cazuri** cu metastaze locale, apărute la 6 luni post operator, în ciuda tratamentului radioterapic aplicat post operator pe sânul operat.

În aceste 2 cazuri s-a practicat mastectomie totală tip Madden, pe sânul operat, urmată de chimioterapie postoperatorie pe o perioadă de 4 ani; evoluția post operatorie a fost favorabilă, la 4 ani post operator pacientele fiind fără recidive la distanță sau locale; am avut și **un caz** cu metastaze la distanță, pulmonare și osoase, apărute la un an post operator, caz în care s-a practicat mastectomie totală Madden și chimioterapie postoperatorie, timp de 3 ani, evoluția fiind favorabilă.

De menționat că, toate pacientele din lotul nostru, au primit și chimioterapie postoperatorie, pentru prevenirea recidivelor locale și la distanță.

Rata de recidivă locală și la distanță, în lotul nostru, pe o perioadă de 5 până la 10 ani, a fost de 7%, iar rata de supraviețuire totală la 5 până la 10 ani a fost de 100%, întrucât nu s-a înregistrat nici un deces pe lotul studiat.

La lotul B-martor de 47 de cazuri de cancer de sân în stadiul IIIA, care nu au fost admise pentru chirurgie conservatoare, conform scorului aplicat, s-a practicat mastectomie totală tip Madden cu limfadenectomie axilară homolaterală, sub anestezie generală, cu intubație orotraheală. Intervențiile chirurgicale s-au desfășurat de asemenea fără incidente. Toate cazurile operate au beneficiat de dublu drenaj aspirativ al plăgii postoperatorii, de tip Redon. În acest caz intervenția chirurgicală a constat dintr-o incizie eliptică circumscriind sânul, prelungită în axilă, pe marginea laterală a mușchiului mare pectoral. Plaga postoperatorie pre toracică, în acest caz a fost mare, și a necesitat o atenție mai amănunțită la închiderea ei. În această situație am avut dublu drenaj al plăgii, pre toracic și axilar, care a fost suprimat astfel: drenajul pre toracic la 2 zile post operator, iar drenajul axilar, la un interval de aproximativ 15 zile post operator, când am avut pe tubul de dren timp de 2 zile consecutiv, mai puțin de 20 ml secreție.

Limfadenectomia axilară, a extirpat, conform examenului histopatologic efectuat, cel puțin 10 ganglioni axilari, aparținând stațiilor ganglionare 1, 2 și 3 Berg.

Examenul histopatologic efectuat pe piesa de excizie chirurgicală, a arătat prezența de carcinom lobular bine diferențiat în 14 cazuri și moderat diferențiat în 13 cazuri, precum și carcinom medular bine diferențiat în 10 cazuri, moderat diferențiat în 6 cazuri și slab diferențiat în 4 cazuri.

Post operator, datorită rezultatului histopatologic, toate cazurile au beneficiat de chimioterapie, în diverse cure, adaptate examenului histopatologic și statusului fiecărei paciente, dar corespunzătoare ghidurilor ESMO de tratament.

De asemenea, post operator, pacientele au fost evaluate din punct de vedere al evoluției imediate și tardive înregistrându-se și pe acest lot următoarele rezultate:

a. Rezultatele postoperatorii imediate au fost: **18 cazuri** cu colecții, din care **11 cazuri** colecții axilare, care au survenit la aproximativ o săptămână de la scoaterea tubului de dren și **7 cazuri** seroame ale plăgii postoperatorii.

Toate cazurile au fost rezolvate prin puncție evacuatorie și pansament. De asemenea am avut și **10 cazuri**, unde datorită deficitului tegumentar, rezultat în urma mastectomiei, au existat zone de tensiune la nivelul plăgii, care s-au soldat cu necroză tegumentară și care au necesitat tratament mai amânat post operator. În această situație s-a practicat scoaterea firelor de sutură, iar când zonele de necroză sau delimitat, s-a practicat excizia acestor zone, urmată de sutură secundară. Aceste cazuri au beneficiat de o prelungire a perioadei de spitalizare, cu cel puțin o săptămână peste termenul normal de spitalizare al acestor cazuri, care în clinica noastră este de 10- 14 zile. Am mai avut și **10 cazuri** cu edem limfatic al brațului, care s-au rezolvat prin bandaje compresive la nivelul brațului, fizioterapie, antialgice și antiinflamatorii. **2 cazuri** care au dezvoltat la 5 zile post operator tromboflebită profundă de gambă dreaptă, deși pacientele erau pe tratament anticoagulant de prevenție, cu clexane, introdus post operator. În aceste 2 cazuri, la indicația medicului cardiolog, s-a mărit doza de anticoagulant și s-a asociat în tratament repausul fizic, antiinflamatoare și antialgice. Tromboflebita s-a remis la 10 zile post operator sub tratament.

Tabelul 7. Complicații postoperatorii imediate, pe cele două loturi de paciente operate

Complicații postop. imediate	Lotul A	Lotul B
Secreții axilare	10	11
Seroame plagă	5	7
Edem limfatic braț	7	10
Necroză plagă postop.	-	10
Tromboflebită membr. Inf.	-	2

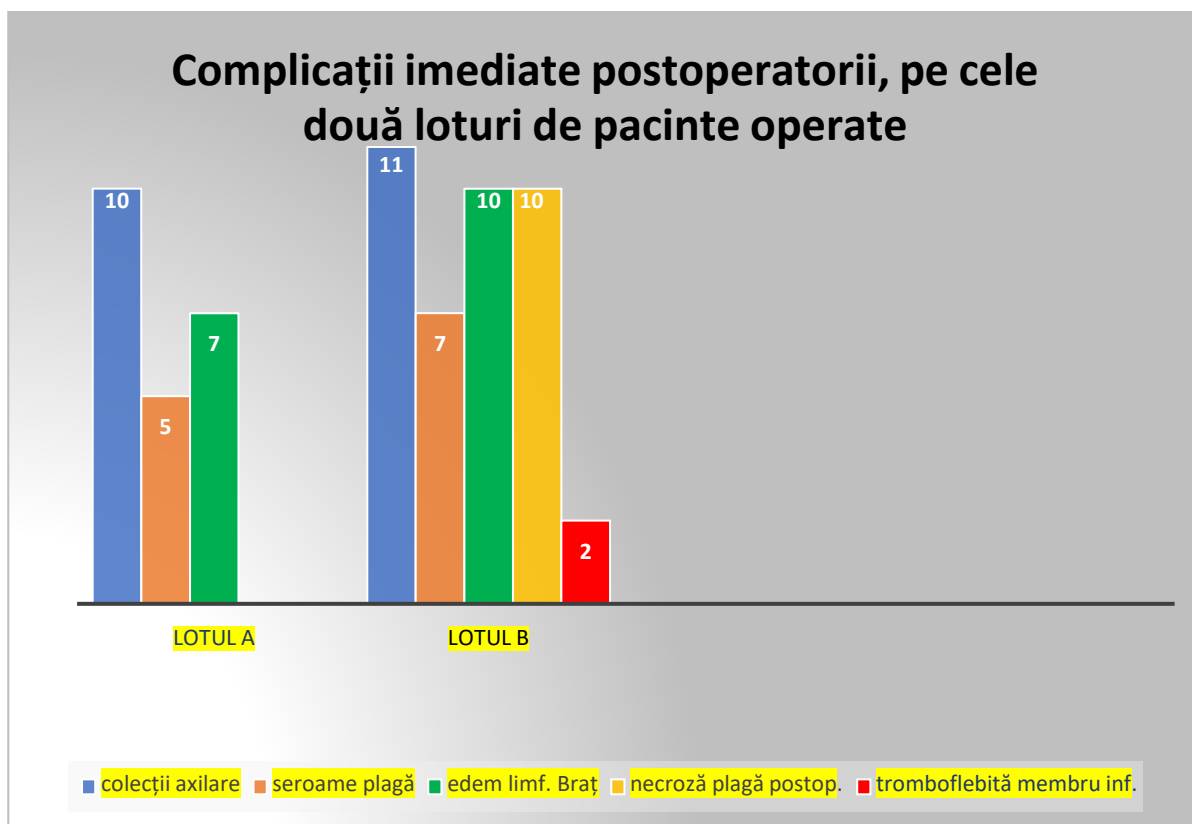


Figura 6 Complicații postoperatorii imediate, pe cele două loturi de pacinte operate

b. Rezultatele postoperatorii tardive și în cazul acestui lot sunt reprezentate de rata de supraviețuire fără recidivă, precum și de rata de supraviețuire totală. Urmărirea postoperatorie a pacienților se face de asemenea cu dificultate, pe aceleași considerente ca și în cazul pacienților supuse chirurgiei conservatoare. Tind să cred totuși, că paciențele din loturile studiate, au fost bine informate și bine orientate post operator, întrucât și din acest lot, am scăpat din urmărire, doar 5 cazuri. La restul de 42 de cazuri din lot, care au fost urmărite prin prezentări periodice la consultul oncologic, media de urmărire a fost tot de 5 până la 10 ani, în aceleași condiții ca și în cazul pacienților din lotul A. Perioada de urmărire a fost tot la interval de 3 luni în primii doi ani, apoi în anii trei și patru post operator, intervalul de urmărire a fost la 4 luni, iar în anul al cincilea post operator, paciențele au venit la control semestrial. Ulterior controlul s-a făcut o dată pe an.

În urma controalelor riguroase aplicate pacienților, s-au observat următoarele rezultate: **10 cazuri** cu limfedem al brațului, apărute la 6–10 luni post operator, la care s-a practicat radioterapie pe axila operată, cu o doză de 30 Gy, reducerea edemului observându-se la **4 cazuri**, după 2–3 săptămâni de la

radioterapie; restul de **6 cazuri** cu edem limfatic al brațului, au prezentat această manifestare, pe toată perioada de urmărire, în ciuda tratamentelor aplicate.

De asemenea am avut și **un caz** cu recidivă locală tegumentară, apărută la 8 luni post operator, care a beneficiat de excizie largă tegumentară, cu margini de siguranță de 1,5 cm peri tumoral. În acest caz a apărut un defect tegumentar moderat pre toracic, ce a fost rezolvat prin autogrefă tegumentară, din regiunea fesieră. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, asociată cu o nouă formulă de chimioterapie, față de cea aplicată la postoperator.

Am avut și **3 cazuri** cu metastaze pulmonare și hepatice, din care, un caz numai cu metastaze hepatice, și două cazuri cu metastaze hepatice și pulmonare. La aceste cazuri a fost schimbată chimioterapia, pe toată durata urmăririi lor, ne existând complicații ale acestor cazuri, evoluția fiind staționară, relativ favorabilă, însoțită de efectele secundare ale chimioterapiei asociate.

Rata de recidivă locală și la distanță, pe lotul studiat, pe o perioadă de 5 până la 10 ani post operator, a fost de 8 %, înregistrându-se doar **4 cazuri** cu metastaze locale și la distanță, iar rata de supraviețuire totală la 5 ani post operator, a fost de 100%, neînregistrându-se nici un deces, în lotul studiat la 5 până la 10 ani post operator.

Pentru a putea grupa rezultatele studiului și a le putea analiza, s-a recurs la notarea celor două loturi cu **Lotul A**, cel în care pacientele au fost operate conservator și **Lotul B**, în care pacientele au fost operate clasic. Astfel au rezultat următoarele date statistice prezentate în tabelele 8,9,10,11, și figurile 7,8,9,10.

Tabelul 8. Complicații postoperatorii tardive pe cele două loturi de paciente operate

Complicații postoperatorii tardive	Lotul A	Lotul B
Scler edem al sânului	1	-
Limfedem al brațului	6	10
Metastaze locale	2	1
Metastaze la distanță	1	3

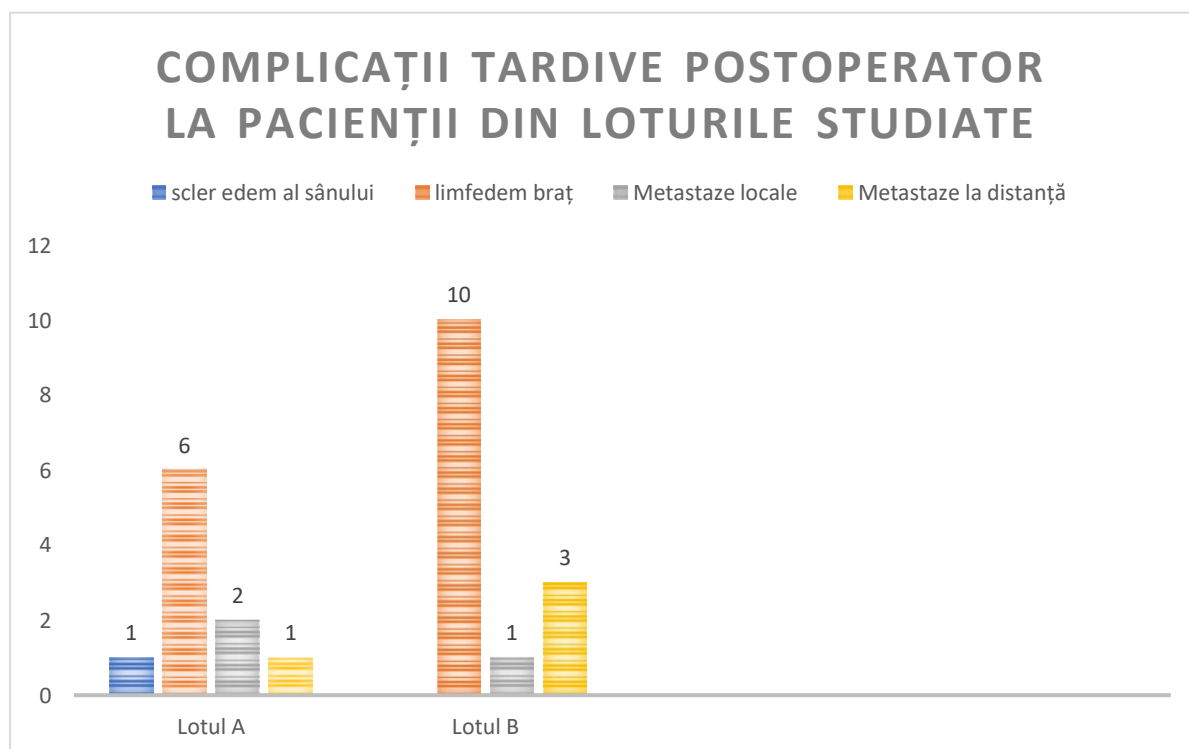


Figura 7. Complicații postoperatorii tardive pe cele două loturi de paciente operate

Tabelul 9. Urmărirea postoperatorie a cazurilor din cele două loturi operate, pe o perioadă de 5 ani

Urmărire cazuri postoperator din cele două loturi pe 5 ani	Lotul A	Lotul B
Cazuri ce au putut fi urmărite	41 cazuri	42 cazuri
Cazuri ce nu au fost urmărite	2 cazuri	5 cazuri

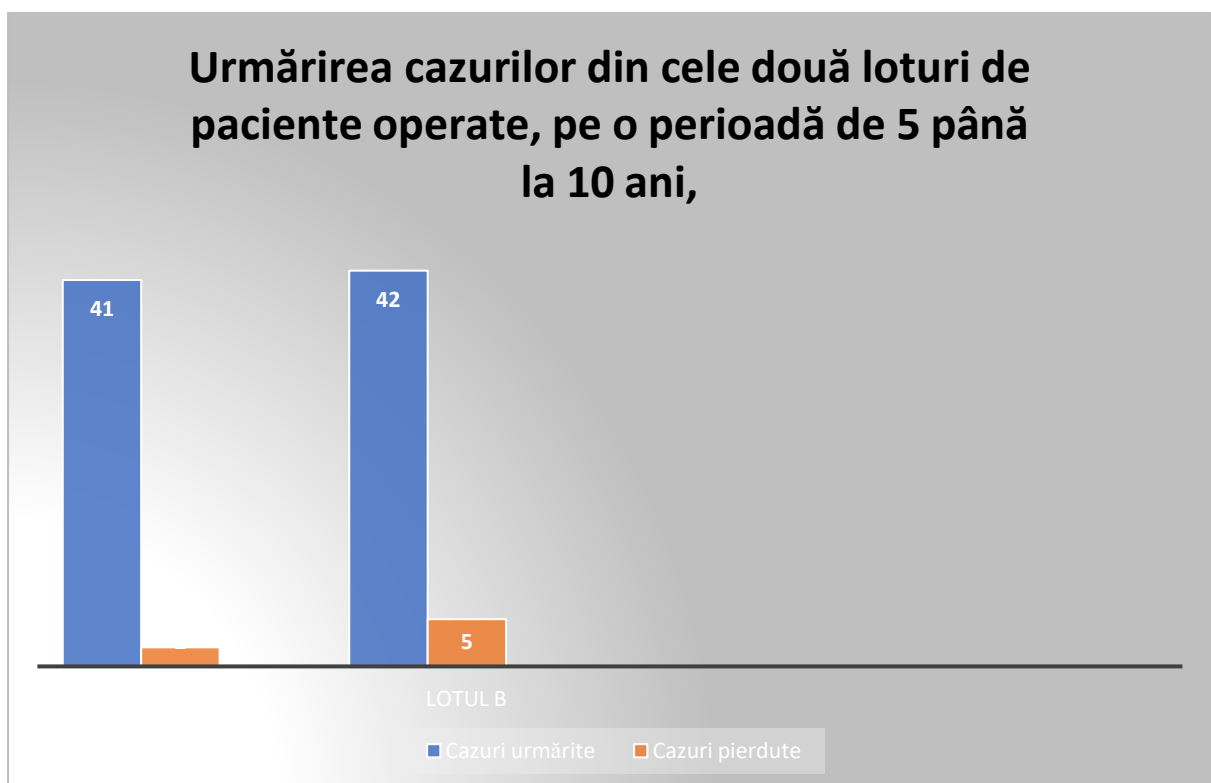


Figura 8. Urmărirea postoperatorie a cazurilor din cele două loturi operate, pe o perioadă de 5 până la 10 ani

Tabelul 10. Tratamente oncologice aplicate cazurilor din celor două loturi studiate, pre și postoperator

Tratament oncologic urmat pre și postoperator	Lotul A	Lotul B
Chimio- și radioterapie preoperatorie	17 cazuri radioterapie neoadjuvantă și 26 de cazuri chimioterapie neoadjuvantă	-
Radioterapie postoperatorie	43 cazuri	10 cazuri
Chimioterapie postoperatorie	43 cazuri	47 cazuri
Schimbarea curei de chimioterapie postoperator	3 cazuri	4 cazuri

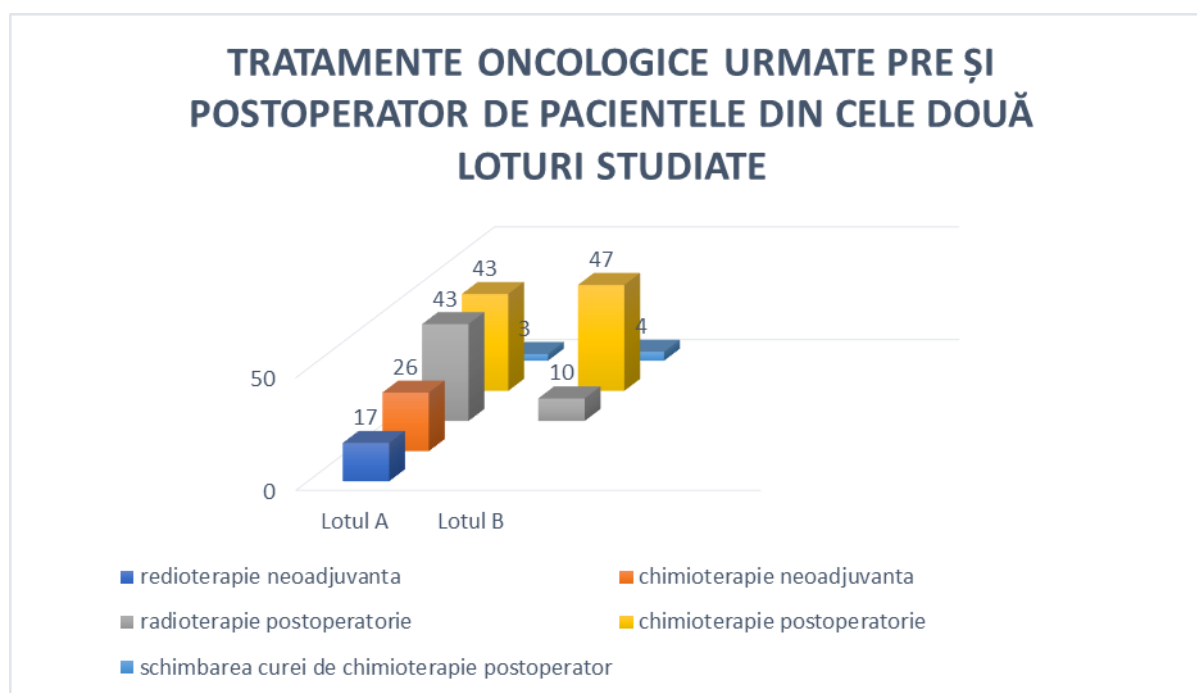


Figura 9. Tratamente oncologice aplicate cazurilor din celor două loturi studiate, pre și postoperator

Tabelul 11. Rata de recidivă locală și la distanță, precum și rata de supraviețuire totală, în cele două loturi, la 5 și 10 ani postoperator.

	Lotul A	Lotul B
Rata de recidivă locală și la distanță, la 5 și 10 ani postoperator	7 %	8 %
Rata de supraviețuire totală, la 5 și 10 ani postoperator	100 %	100 %

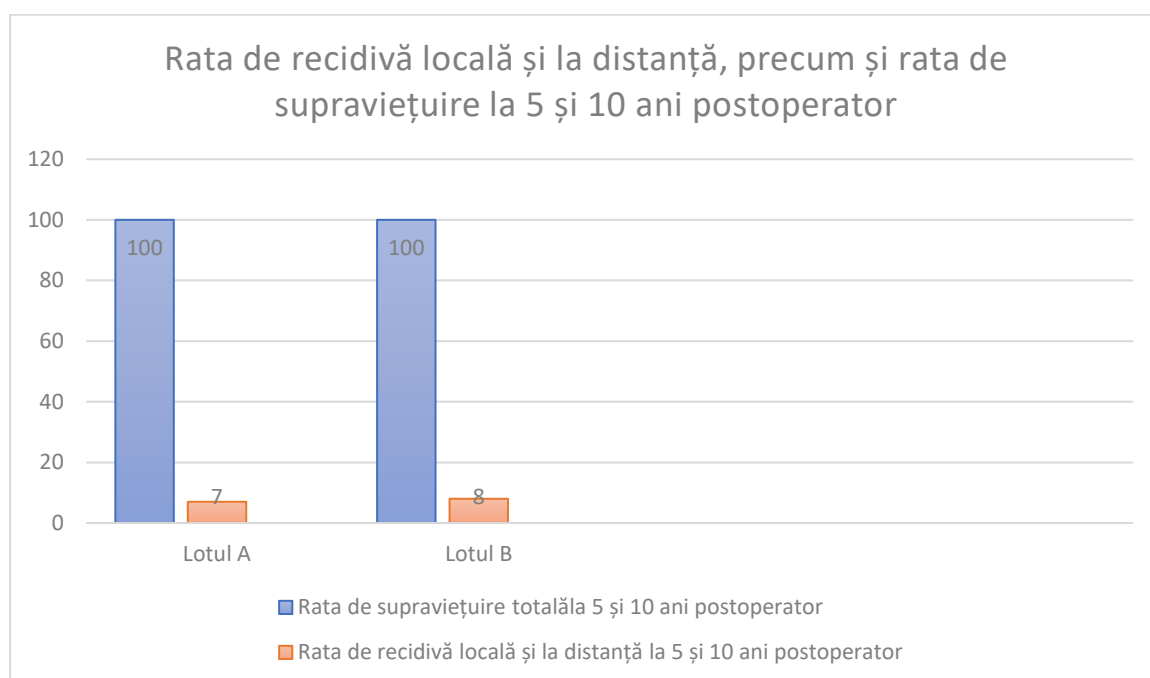


Figura 10. Rata de recidivă locală și la distanță, precum și rata de supraviețuire totală, în cele două loturi, la 5 și 10 ani postoperator.

2 MATERIAL ȘI METODĂ PENTRU INFLUENȚA STUDIILOR GENETICE ASUPRA EVOLUȚIEI CANCERULUI DE SÂN

Pornind de la observația că mutațiile genelor BRCA 1 și BRCA 2 (mai ales transmise pe linie maternă) pot crește riscul de apariție a cancerului de sân până la 95%, am încercat în cadrul studiului genetic al acestei tezei, să depistăm pacientele cu risc genetic și încărcare familială în ceea ce privește cancerul de sân, iar la aceste paciente am explicat necesitatea efectuării unei mastectomii totale bilaterale asociată cu ovariectomie bilaterală. Acestor femei din lotul studiat, am încercat să le oferim și varianta de tratament radical, constând din mastectomie totală bilaterală, cu limfadenectomie bilaterală și asociată cu ovariectomie pentru prevenția apariției cancerului de sân și a recidivelor, alături de celelalte metode de tratament chirurgical.

În perioada 2009 – 2016, în Secția Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, au fost internate și operate 375 paciente cu tumori de sân; dintre acestea, 255 de paciente au avut tumori maligne de sân în diferite stadii, iar pentru studiul nostru genetic au fost selecționate 50 de paciente, care ulterior au fost operate. De asemenea s-a folosit și un chestionar, care a fost aplicat tuturor celor 50 de paciente ce au fost selecționate, pentru studiul nostru genetic. Acest chestionar se referă la existența în familia pacientelor cu cancer de sân, a antecedentelor familiare de cancer de sân. Aceste paciente au fost considerate eligibile pentru studiul nostru în baza unor criterii recomandate de NCCN, de screening pentru cancerul de sân. Criteriile recomandate sunt prezentate mai jos.

1. Pacient diagnosticat cu carcinom mamar care îndeplinește oricare din următoarele criterii:
 - o mutație implicată în cancerul de sân, prezentă în familie.
 - cancerul de sân ce a debutat precoce.
 - doua carcinoame de sân la același individ.
 - carcinom de sân diagnosticat la orice vârstă dacă:
 - a. are o rudă apropiată diagnosticată cu cancer de sân sub 50 de ani.
 - b. are o rudă apropiată diagnosticată cu cancer ovarian la orice vârstă.
 - c. are una sau mai multe rude apropiate diagnosticate cu cancer pancreatic la orice vârstă.
 - d. pacient care provine dintr-o populație cu risc crescut.
2. Carcinom de sân la bărbați.
3. Istoric familial sau personal de cancer care include trei sau mai multe din următoarele:
 - a. debut precoce al cancerului de sân.
 - b. multiple cancere primitive la același individ: sân, pancreas, prostata, melanom, sarcom, tu cerebrale, leucemie, endometru, colon, tiroida.
 - c. macrocefalie, polipi intestinali, hamartoame.
4. Antecedente personale de cancer ovarian.

Un alt criteriu destul de important, care nu este inclus în ghidurile NCCN, a fost și cel financiar, datorită faptului că testul pentru genele BRCA1 și BRCA2, la care am avut promoție, efectuat la Laboratoarele General Medical din Sibiu, a fost la prețul de 1600 ron, iar testul multigenic efectuat la Laboratoarele Genekor Medical din Grecia, a fost la prețul de 1500Euro.

S-a recoltat sânge venos periferic 5 ml, de la subiecții selecționați, în vacutainer ce conține EDTA ca anticoagulant, iar probele au fost trimise și analizate la Laboratoarele Gral Medicaldin Sibiu pentru toate cele 50 de cazuri selecționate pe baza criteriilor de mai sus.

Testul BRCA a inclus testarea mutațiilor pe genele BRCA1/2. ADN-ul genomic, care s-a extras din proba studiată, a fost supus PCR, prin folosirea kitului BRD MASTER Dx CE IV D și utilizat apoi, pentru determinarea mutațiilor pe genele BRCA1/2, folosindu-se platforma de secvenție MiSeq.

Testarea panoului multigenic, include testarea a 25 de gene, care sunt incriminate în apariția cancerului de sân; recoltarea de probe s-a făcut de asemenea din sânge venos periferic 5 ml, de la subiecții selecționați, în vacutainer ce conține EDTA ca anticoagulant; stabilitate probei – 7 zile la 2-8°C, timp în care a fost trimisă spre analiză. ADN-ul genomic din proba analizată, este îmbogățit pentru cele 25 de oncogene, folosind tehnologia Illumina. Criteriile sunt aliniat la secvența de referință (GRCh37), iar modificările de secvență sunt identificate și interpretate din punct de vedere clinic. Rearanjările genomice mari sunt interpretate folosind tehnica MLPA.

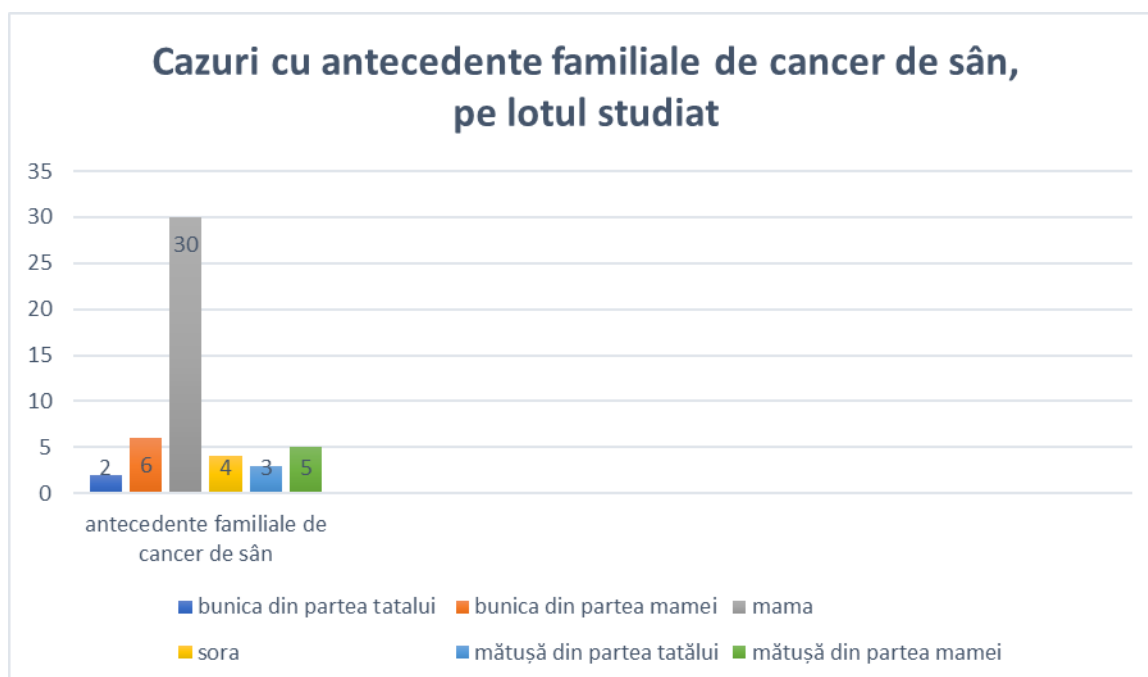
2.1 REZULTATELE STUDIULUI GENETIC:

Chestionarul reprezentat de antecedentele familiale de cancer de sân pe lotul de 50 de paciente supuse studiului genetic a avut următoarele rezultate, reprezentate grafic în tabelul și figura de mai jos. (vezi Tab 12, Fig.11)

Tabelul 12 Cazuri cu antecedente familiale de cancer de sân, pe lotul studiat.

	Bunica din partea:		Mama	Sora	Mătușa, ce reprezintă sora din partea:	
	Tatălui	Mamei			Tatălui	Mamei
Ați avut în familie antecedente de cancer de sân ?	2 cazuri (4%)	6 cazuri (12%)	30 cazuri (60%)	4 cazuri (8%)	3 cazuri (6%)	5 cazuri (10%)

Figura 11 Cazuri cu antecedente familiale de cancer de sân, pe lotul studiat.



În cele 50 de cazuri testate cu panelul BRCA1/2 au fost depistate 42 de cazuri (adică 84%) cu mutații pe cele două gene, iar 8 cazuri, (adică 16%) au fost negative la testarea cu panelul BRCA1/2. În această situație, cele 8 cazuri depistate negativ la testarea cu panelul BRCA1/2 au fost supuse testării cu panelul multigenic, întrucât toate cazurile (cele 50 testate genetic) au fost diagnosticate în prealabil, cu cancer mamar, prin puncție biopsie și examen histopatologic. (vezi Tab.13)

Tabelul 13 Cum au fost testate cele 50 de paciente din lotul studiat, cu cele două paneluri: Panelul BRCA1/2, Panelul multigenic

Număr total cazuri testate in studiu	Testare cu Panelul BRCA1/2	Testate cu panelul multigenic
50 cazuri	42 de cazuri testate pozitiv la Panelul BRCA1/2	Cele 8 cazuri testate negativ la Panelul BRCA1/2 , au fost testate ulterior cu panelul multigenic
	8 cazuri testate negativ la Panelul BRCA1/2	

- În cele 42 de cazuri testate pozitiv pentru BRCA1/2 au fost descoperite următoarele mutații:
- 38 de cazuri (adică 90%) cu mutații pe gena BRCA1
 - 4 cazuri (adică 10%) cu mutații pe gena BRCA2 (vezi Tab.14, Fig.12)

Tabelul 14 Mutații pe cele două gene BRCA1, BRCA2 din cele 42 de cazuri testate pozitiv pentru Panelul BRCA1/2

Total cazuri testate pozitiv la Panelul BRCA1/2	Mutații pe gena BRCA1	Mutații pe gena BRCA2
42 cazuri	38 cazuri (90%)	4 cazuri (10%)

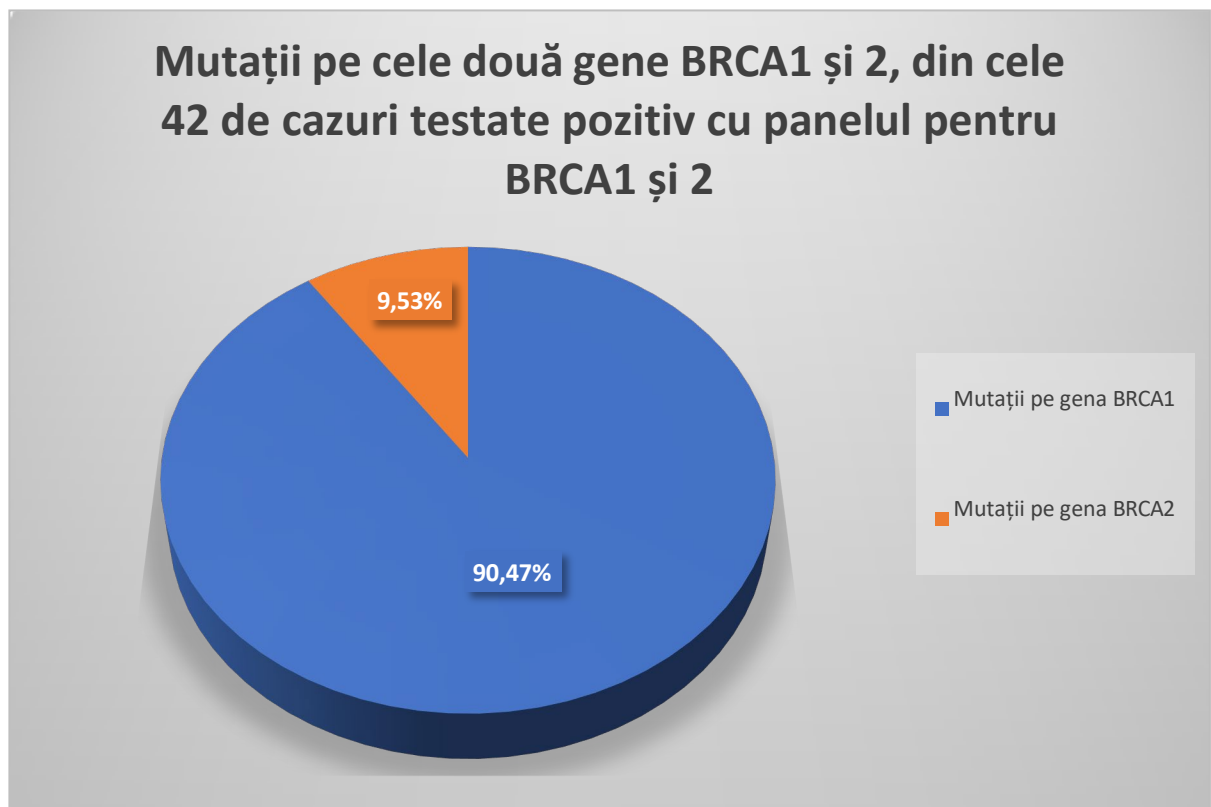


Figura 12 Mutații pe cele două gene BRCA1, BRCA2 din cele 42 de cazuri testate pozitiv pentru Panelul BRCA1/2

- Din cele 38 de cazuri cu mutații pe gena BRCA1 avem următoarele:
- în 28 de cazuri (adică 74%) avem mutație de tip c.3067.C>T.
 - în 7 cazuri (adică 18%) avem mutație tip c.5266dupC
 - în 3 cazuri (adică 8%) avem mutație tip c.4035delA (vezi Tab.15, Fig.13)

Tabelul 15 Tipuri de mutații apărute pe gena BRCA 1

Nr. total de cazuri cu mutații pe gena BRCA1	Mutație tip c.3067.C>T	Mutație tip c.5266dupC	Mutație tip c.4035delA
38 cazuri	28 cazuri (74%)	7 cazuri (18%)	3 cazuri (8%)

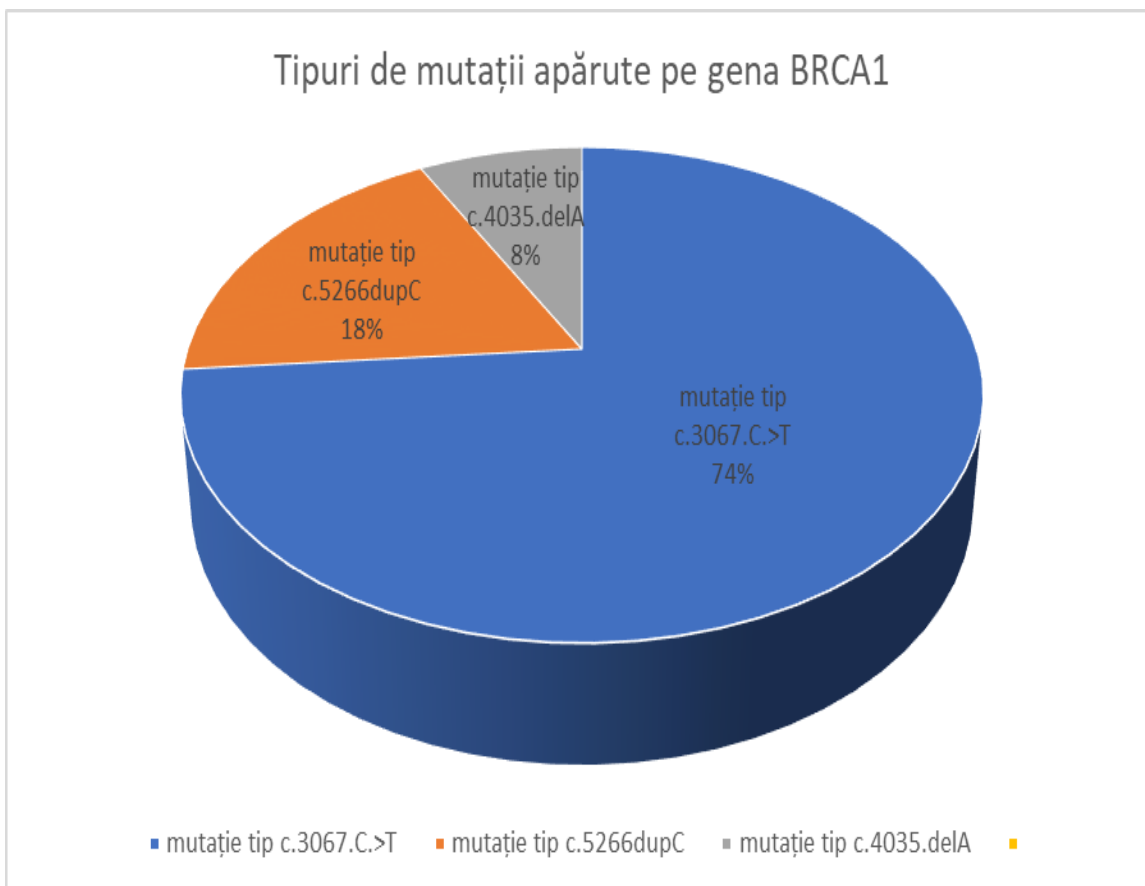


Figura 13 Tipuri de mutații apărute pe gena BRCA 1

Din cele 4 cazuri cu mutații pe gena BRCA2 , avem următoarele:

- în 3 cazuri (adică 75%) avem mutație tip c.9371.A>T
- într-un caz (adică 25%) avem mutație tip c.8755-1G>A (vezi Tab.16, Fig.14)

Tabelul 16 Tipuri de mutații apărute pe gena BRCA 2

Nr. total de cazuri cu mutații pe gena BRCA2	Mutație tip c.9371.A>T	Mutație tip c.8755-1G>A
4 cazuri	3 cazuri (75%)	1 cazuri (25%)

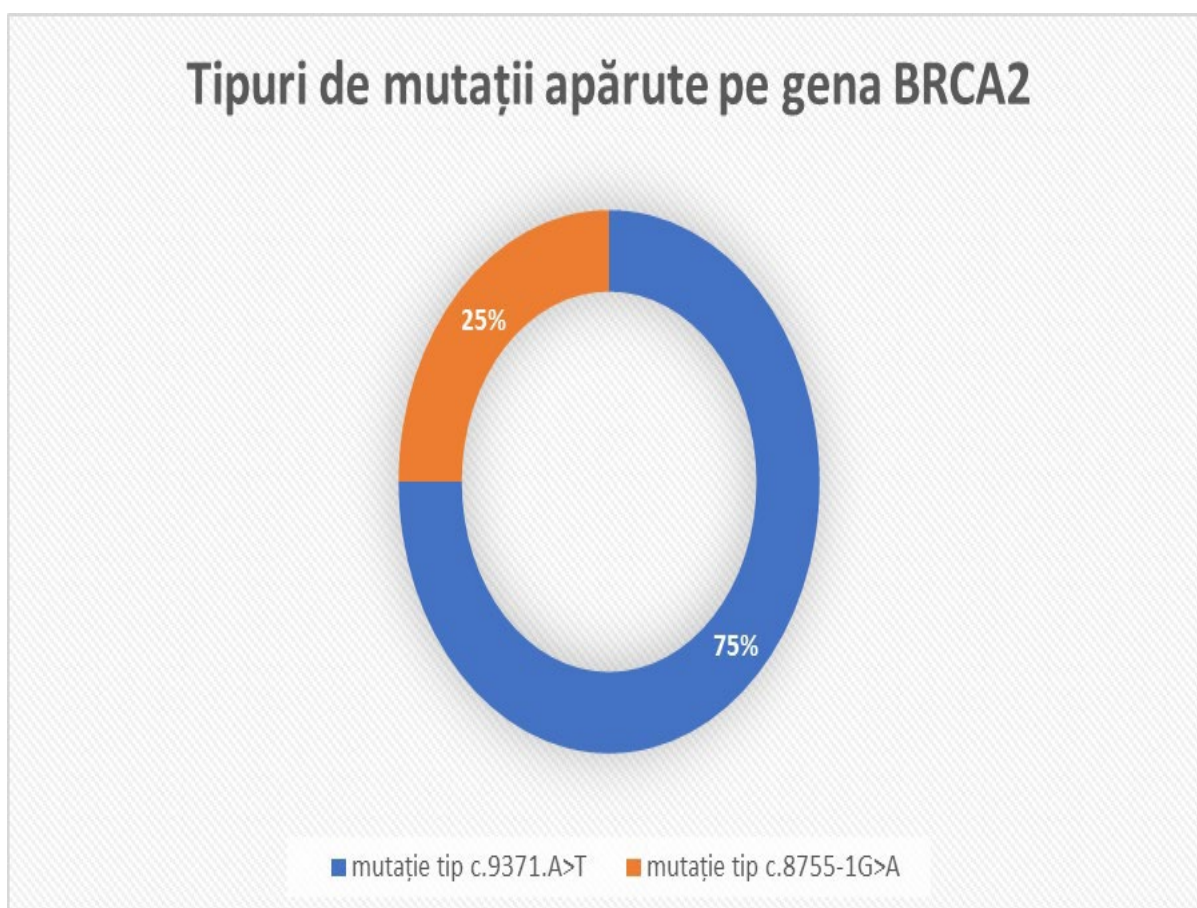


Figura 14 Tipuri de mutații apărute pe gena BRCA 2

În cele 8 cazuri testate negativ pentru BRCA1/2 și supuse testării cu panelul multigenic, au fost descoperite următoarele mutații:

- în 3 cazuri (adică 37,5%) avem mutații la nivelul genei CHEK2
- în 2 cazuri (adică 25%) avem mutații la nivelul genei PALB2
- în 2 cazuri (adică 25%) avem mutații de tip VUS (mutații cu semnificație necunoscută) la nivelul genei STK11
- într-un caz (adică 12,5%) avem mutație pe gena TP53 (vezi Tab.17, Fig.15)

Tabelul 17 Mutații genetice apărute la pacientele testate cu panelul multigenic

Nr. total cazuri testate cu panelul multigenic	Mutații pe gena CHEK2	Mutații pe gena PALB2	Mutații pe gena STK11	Mutații pe gena TP53
8 cazuri	3 cazuri (37,5%)	2 cazuri (25%)	2 cazuri (25%)	1 caz (12,5%)

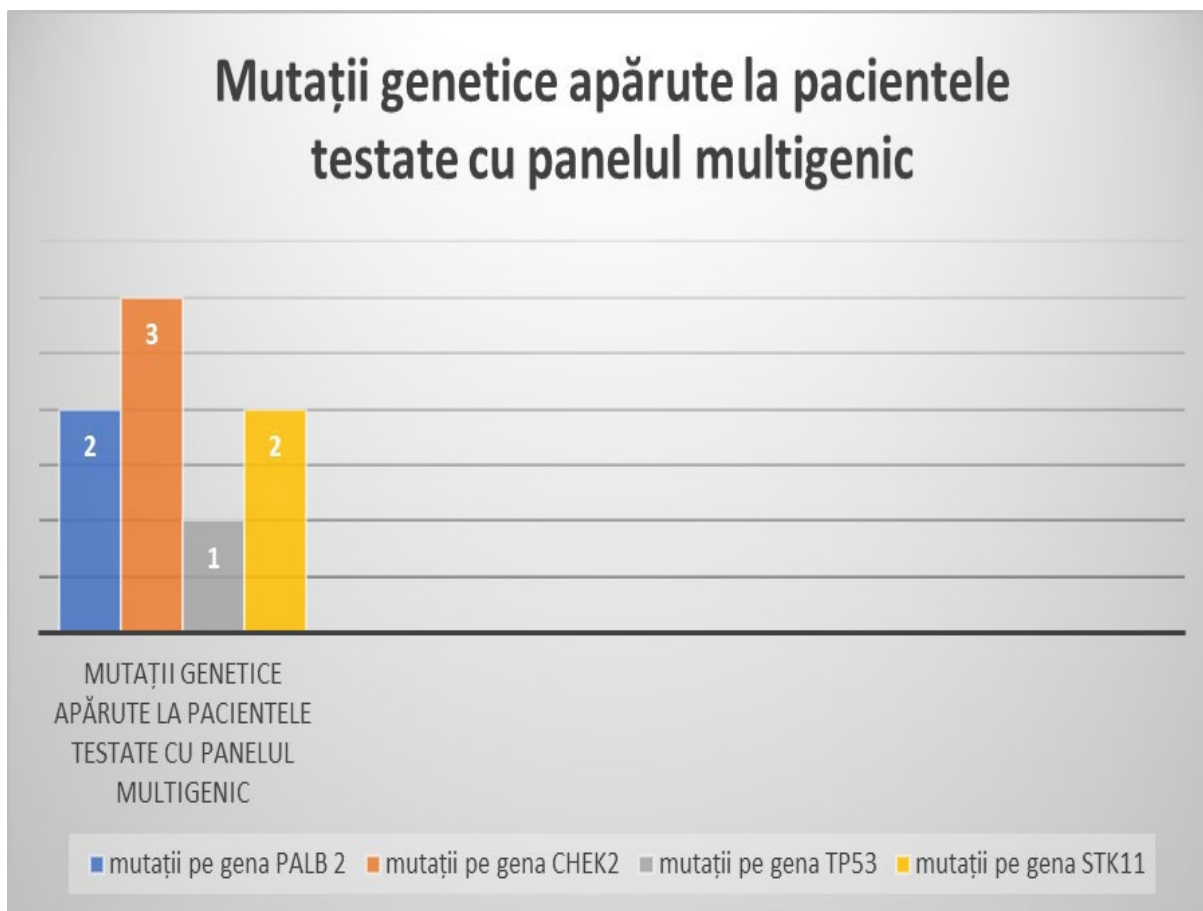


Figura 15 Mutații genetice apărute la pacientele testate cu panelul multigenic

În ceea ce privește mutațiile pe gena BRCA1, cel mai frecvent tip de mutație a fost **c.3067.C>T**, acest tip de mutație fiind asociat cu cancerul mamar triplu negativ, (ER-, PR-, HER2-), ce corespunde tipului bazal de cancer mamar, întâlnit în 28 de cazuri supuse testării; mutația **c.5266dupC** a fost întâlnită în 7 cazuri, din care 4 cazuri cu tipul bazal (ER+,PR+, HER2+) și 3 cazuri cu tipul bazal (ER-,PR-, HER2-); mutația **c.4035delA** a fost reprezentată de 2 cazuri încadrate în subtipul luminal B de cancer mamar (ER+,PR+, HER2+) și 1 caz încadrat în tipul bazal de cancer mamar (ER-, PR-, HER2-).

În ceea ce privește mutațiile pe gena BRCA2, toate cele 4 cazuri au fost asociate cu subtipul luminal B de cancer mamar (ER+/PR+/HER2+).

De asemenea toate cazurile testate cu panelul multigenic, adică 8 cazuri, în urma examenului imunohistochimic pe piesa biopsiată preoperator, au fost încadrate în subtipul luminal B de cancer mamar (ER+/PR+/HER2+).

În cazul acestor mutații genetice descoperite la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2, s-a asociat frecvent cancer mamar moderat diferențiat G2.

Pentru cele 3 cazuri cu mutații la nivelul genei CHEK2, s-a observat că a fost vorba de un cancer mamar bilateral, moderat diferențiat G2, în cele 2 cazuri cu mutații pe gena PALB2, a fost vorba de un carcinom mamar nediferențiat G3, în cele 2 cazuri cu mutații de tip VUS pe gena STK11, a fost vorba de un cancer mamar moderat diferențiat G2, iar într-un caz cu mutație pe gena TP53 a fost vorba de un cancer mamar bine diferențiat.

Astfel din cele 50 de cazuri cu mutațiile genetice descrise, s-a făcut următoarea asociere a lor cu stadiul evolutiv al cancerului, astfel:

1. Pentru mutațiile pe gena BRCA1 avem:

-cele 28 de cazuri cu mutația **c.3067.C>T**, sunt repartizate astfel: 6 cazuri în stadiul II, 10 cazuri în stadiul III și 12 cazuri în stadiul IV

-cele 7 cazuri cu mutația **c.5266dupC**, sunt reprezentate de 2 cazuri în stadiul II, 4 cazuri în stadiul III și 1 caz în stadiul IV

- cele 3 cazuri cu mutația **c.4035delA**, 1 caz în stadiul II, 1 caz în stadiul III și 1 caz în stadiul IV

2. Pentru mutațiile pe gena BRCA2 avem - 1 caz stadiul II, 2 cazuri stadiul III și 1 caz stadiul IV

3. Pentru mutațiile din panelul multigenic avem:

-cele 3 cazuri cu mutație pe gena CHEK2 sunt reprezentate de 2 cazuri în stadiul II și 1 caz în stadiul III

- cele 2 cazuri cu mutație pe gena PALB2 sunt ambele în stadiul III

-cele 2 cazuri cu mutație pe gena STK11 sunt reprezentate de 1 caz în stadiul II și un caz în stadiul IV

- cazul cu mutație pe gena TP53 corespunde stadiului IV (vezi Tab.18, Fig.16)

Tabelul 18 Corelare între tipul de mutație și stadiul cancerului de sân

Tip mutație	Nr. Total de cazuri de mutație	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
1. Mutații pe gena BRCA1				
-mutație tip c.3067.C>T	28 cazuri	6 cazuri	10 cazuri	12 cazuri
-mutație tip c.5266dupC	7 cazuri	2 cazuri	4 cazuri	1 caz
-mutație tip c.4035delA	3 cazuri	1 caz	1 caz	1 caz
2. Mutație pe gena BRCA2	4 cazuri	1 caz	2 cazuri	1 caz
3. Mutație pe gena CHEK2	3 cazuri	2 cazuri	1 caz	-----
4. Mutație pe gena PALB2	2 cazuri	-----	2 cazuri	-----
5. Mutație pe gena STK11	2 cazuri	1 caz	-----	1 caz
6. Mutație pe gena TP53	1 caz	-----	-----	1 caz

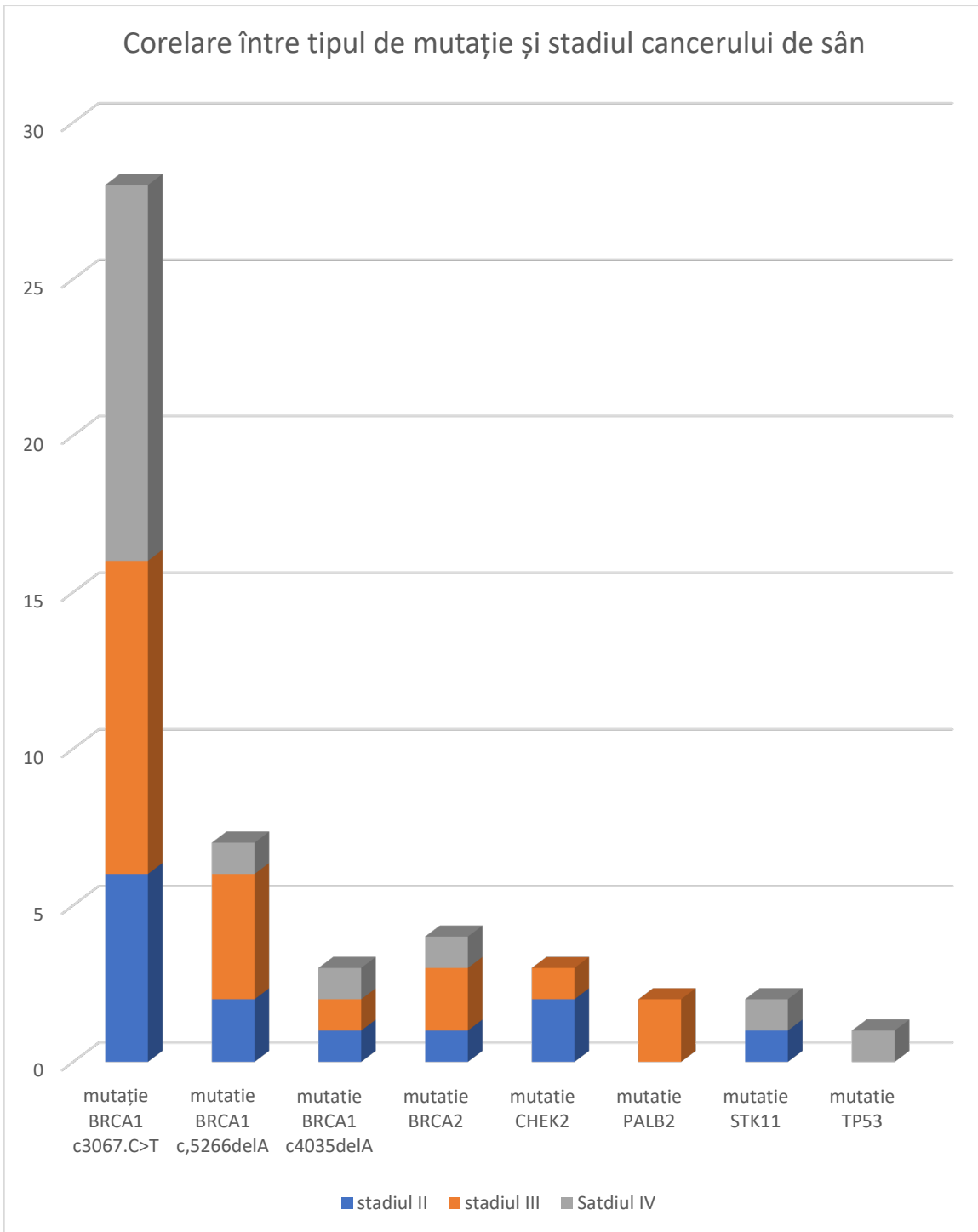


Figura 16 Corelare între tipul de mutație și stadiul cancerului de sân

Având în vedere că, datele obținute prin studiul genetic, asupra lotului de paciente studiat, sunt destul de multe, m-am oprit la analiza statistică a câtorva dintre aceste date, folosind de asemenea **Testul Chi pătrat și tabelele de contingență**; de asemenea, a fost considerată valoare semnificativă pentru studiul nostru, $p < 0,05$. În acest context, am încercat să analizez cum influențează antecedentele familiale ale bolnavelor de cancer de sân, gena pe care apare mutația și stadiul bolii. Acest lucru este prezentat în tabelul de mai jos:

Tabelul 19 Legătura dintre antecedentele familiale ale bolnavelor de cancer de sân și gena pe care apare mutația, precum și cu stadiul bolii.

Antecedente familiale de cancer	Nr. caz	Mutație pe gena brca1	Mutație pe gena brca2	Mutație pe gena chek2	Mutație pe gena Palb2	Mutație pe gena stk11	Mutație pe gena tp53	Std II	Std III	Std IV	Nivel semnif p
Bunica din partea mamei	6	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0,006
Bunica din partea tatalui	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0,084
Mama	30	27	0	1	1	1	0	0	16	14	0,000
Sora	4	0	0	2	1	1	0	2	1	1	0,065
Mатуșа – sora mamei	5	5	0	0	0	0	0	3	1	1	0,035
Mатуșа – sora tatalui	3	0	2	0	0	0	1	0	2	1	0,072

Din studiul statistic efectuat, s-a observat că, toate cazurile care au antecedente familiale pe linie maternă de cancer de sân, au dezvoltat mutații pe gena BRCA1, față de cazurile care au antecedente pe linie paternă de cancer de sân, unde s-au dezvoltat mutații pe gena BRCA2. De asemenea, o parte din cazurile cu antecedente de cancer de sân, adică 8 cazuri, nu au dezvoltat mutații pe genele BRCA1/2 și a fost necesară, utilizarea panelului multigenic, pentru descoperirea altor mutații, pe alte gene. Acest lucru dovedește că, transmiterea ereditară a cancerului de sân, pe cale maternă, este mult mai puternică și mai pregnantă, comparativ cu transmiterea ereditară pe cale paternă, datorită numărului crescut de cazuri cu antecedente familiale materne. Acest lucru ar putea arăta că, prin studierea panelurilor genetice pentru genele BRCA1/2, pentru femeile sănătoase, care au antecedente familiale, pe cale maternă de cancer de sân, s-ar putea depista pacientele cu risc crescut de cancer de sân, putând prevenii îmbolnăvirea acestora.

Legat de influența antecedentelor familiale asupra stadiului în care s-a descoperit tumora, studiul nostru arată că, marea majoritate a cazurilor se aflau în stadiile III și IV, antecedentele familiale, fiind dominant transmise tot pe cale maternă

Am mai luat în discuție și legătura dintre antecedentele familiale de cancer de sân, pe cale maternă și tipurile de mutații ce apar pe gena BRCA1, asociată și cu stadiul bolii. Astfel au rezultat următoarele date, evidențiate în tabelul de mai jos:

Tabelul 20 Legătura dintre antecedentele familiale de cancer de sân transmise pe cale maternă și tipurile de mutații ce apar pe gena BRCA1 și stadiul bolii.

Antecedente familiale de cancer	Nr. caz	Mutație pe BRCA1 tip c3067C>T	Mutație pe BRCA1 tip c5266dupC	Mutație pe BRCA1 tip c4035delA	Std II	Std III	Std IV	Nivel semnifp
Bunica din partea mamei	6	6	0	0	6	0	0	0,023
Mama	27	22	5	0	0	14	13	0,000
Matusa –sora mamei	5	0	2	3	3	1	1	0,034

Din această analiză statistică, rezultă că, cea mai mare parte a mutațiilor ce se transmit pe cale maternă, sunt reprezentate de mutația **c3067C>T**, lucru care ar explica probabil faptul că, această mutație, se transmite pe cale maternă, nealterat, de la predecesoarele pacientei. Nu putem preciza exact acest lucru, fără a face și un studiu genetic asupra antecedentelor de cancer pe linie maternă a bolnavelor. De aceea, ar putea reprezenta o nouă provocare, testarea genetică a rudelor pacientelor bolnave de cancer, care au avut cancer de sân, acolo unde este posibil, pentru a stabili o hartă genetică a transmiterii informației genetice mutante. Dacă informația s-ar transmite nemodificată, pe una din cele două căi, maternă sau paternă, atunci am putea preveni îmbolnăvirea urmașilor acestor bolnave de cancer, prin aplicarea unor metode preventive de screening și tratament.

De asemenea, studiul nostru, a scos la iveală și faptul că, cele 28 de cazuri cu mutație pe gena BRCA1 tip **c3067C>T**, corespund tipului bazal de cancer de sân, triplu negativ ER-/PR- cu HER2-, ceea ce arată, o slabă responsivitate a acestor tumori la tratamentele hormonale, dar o agresivitate mai mică a lor, cu un prognostic al recidivelor și al supraviețuirii la 5 până la 10 ani, bun.

3 MATERIALE ȘI METODĂ PENTRU STUDIUL INFLUENȚA FACTORILOR HORMONALI ASUPRA EVOLUȚIEI CANCERULUI DE SÂN

Studiul hormonal s-a bazat pe analiza unui lot de 90 de paciente din cele 255 de paciente cu tumori maligne de sân, în diferite stadii, internate și operate în perioada 2009 – 2016 în Secția Chirurgie 2, a Spitalului Clinic Județean de Urgența Brașov. Studiul a folosit un chestionar, în baza căruia s-a realizat un interviu, cu fiecare din cele 90 de paciente incluse în lotul de studiu, prin care s-a evidențiat prezența sau absența factorilor de risc hormonal, în apariția cancerului de sân. Alături de acest chestionar s-a folosit și studiul IHC, efectuat pe examenul histopatologic al piesei tumorale, prelevată prin puncție biopsie, prin intermediul căreia s-a urmărit, prezența sau absența receptorilor estrogenici sau progesteronici la nivelul celulelor tumorale, precum și starea HER 2 a țesutului tumoral examinat.

După cum am menționat, principalii indicatori atinși în chestionarul aplicat pacientelor, au fost factorii de risc hormonal ce influențează apariția și evoluția cancerului de sân și anume: vârsta pacientelor, când s-a instalat menarha și când s-a instalat menopauza, dacă pacientele au avut sarcini și cât timp au alăptat, dacă au consumat contraceptive orale și dacă se încadrează într-un grad de obezitate.

Pentru încadrarea într-un grad de obezitate, OMS folosește IMC, care presupune o relație între înălțimea pacientului și greutatea corporală a acestuia. Valoarea IMC arată gradul de supra sau sub ponderabilitate al pacientului, conform graficului alăturat. (vezi Fig.17)

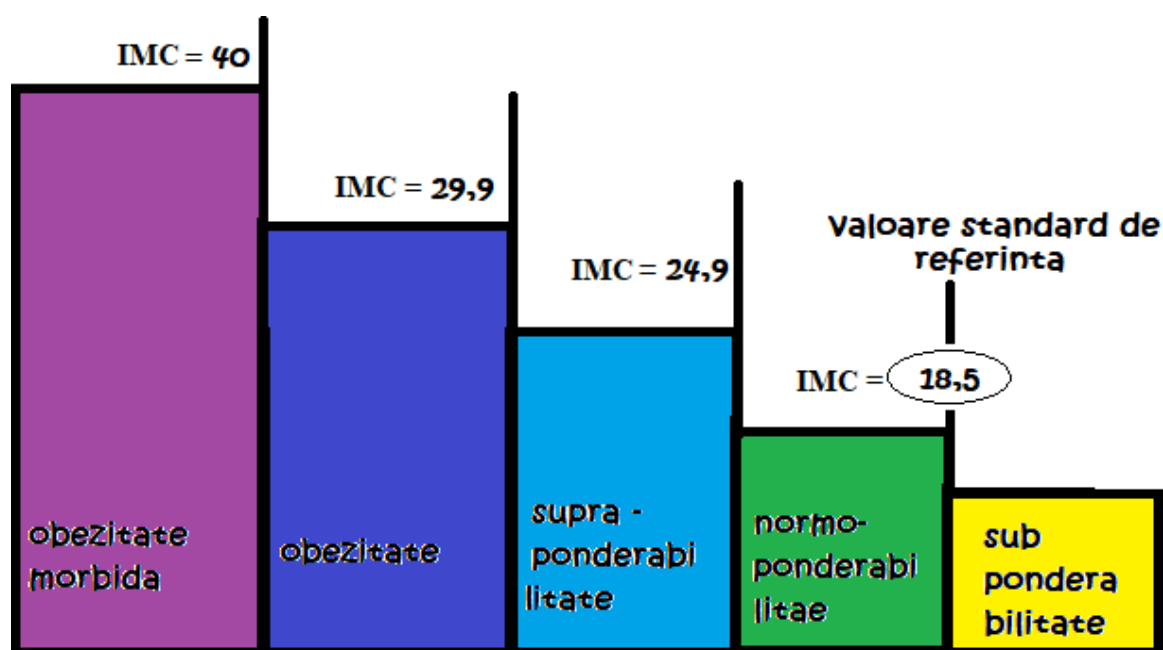


Figura 17 Valoarea IMC și gradul de obezitate

În ceea ce privește studiul imunohistochimic, acesta a avut la bază, prelevarea probelor prin puncție biopsie, de la cele 90 de paciente supuse studiului hormonal. Probele biologice prelevate, au fost fixate în formol și apoi au fost prelucrate prin tehnica de inducție în parafină, în Laboratorul de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, fiind aduse până la stadiul de bloc de parafină. Ulterior blocul de parafină a fost prelucrat imunohistochimic prin metoda LSAB/HRP, prin folosirea chitului DAKO LSAB 2 Sistem HRP. Această metodă folosește înlocuirea avidinei cu streptavidină, care este un analog tetrameric al avidinei, capabil să lege cu mai mare afinitate biotina. De menționat că, acestor paciente, la care s-a făcut examen imunohistochimic, li s-a realizat și examenul histopatologic al piesei biopsiate.

Analiza statistică a rezultatelor obținute s-a făcut, folosind *Testul Chi pătrat* și *tabelele de contingență*, precum și *regresia logistică binară* și *Testul T pentru eșantioane independente*.

3.1 REZULTATELE STUDIULUI HORMONAL

În urma aplicării chestionarului mai sus menționat și interviului cu cele 90 de paciente supuse studiului hormonal, am obținut următoarele rezultate pe care le voi detalia mai jos.

În ceea ce privește vârsta de apariție a cancerului de sân pe lotul de 90 de paciente supuse studiului, cea mai mare frecvență a cancerului de sân s-a înregistrat în intervalul de 55-70 de ani, aici fiind încadrate 64 de paciente (adică 71,12%) din lot, restul de 26 de paciente din lot (adică 28,88%), fiind încadrate în intervalul de vârstă de 35-54 de ani. (vezi Tab.21, Fig.18)

Tabelul 21 Repartiția pe vârstă a pacientelor cu cancer de sân, în cadrul studiului hormonal

Nr. cazuri	Interval vârstă 35-54 ani	Interval vârstă 55-75 ani
90 de cazuri din care	26 cazuri (28,88%)	64 cazuri (71,12%)

REPARTIȚIA PE VÂRSTĂ A PACIENTELOR CU CANCER DE SÂN, ÎN CADRUL STUDIULUI HORMONAL

■ interval vârstă 35-54 ani ■ interval vârstă 55-75 ani

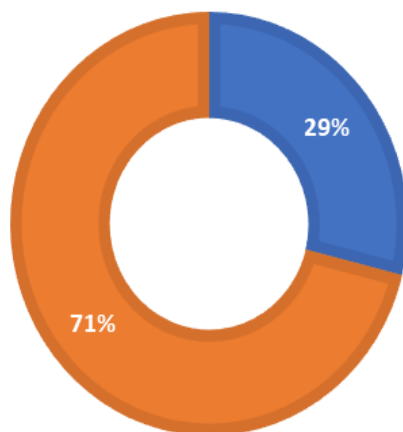


Figura 18 Repartiția pe vârstă a pacientelor cu cancer de sân, în cadrul studiului hormonal

În ceea ce privește vârsta de apariție a ciclului menstrual, la pacientele din lotul de studiu, supuse chestionarului, s-au obținut următoarele rezultate: din cele 90 de paciente supuse studiului nostru, 26 paciente (adică 28,88%), au avut ciclul menstrual instalat la vârsta de 10-11 ani, 29 de paciente (adică 32,24%), au avut ciclul menstrual instalat la vârsta de 12 ani, iar restul de 35 de paciente (adică 38,88%), au avut ciclul menstrual instalat după vârsta de 12 ani. (vezi Tab.22, Fig.19)

Tabelul 22 Repartiția pacientelor din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a ciclului menstrual.

Nr. total cazuri	Ciclul menstrual instalat la 10-11 ani	Ciclul menstrual instalat la 12 ani	Ciclul menstrual instalat după 12 ani
90 cazuri din care	26 cazuri (28,88%)	29 cazuri (32,24%)	35 cazuri (38,88%)

REPARTIȚIA PACIENTELOR DIN LOTUL STUDIAT ÎN FUNCȚIE DE INSTALAREA CICLULUI MENSTRUAL

- ciclul menstrual instalat la 10 - 11 ani
- ciclul menstrual instalat la 12 ani
- ciclul menstrual instalat după 12 ani

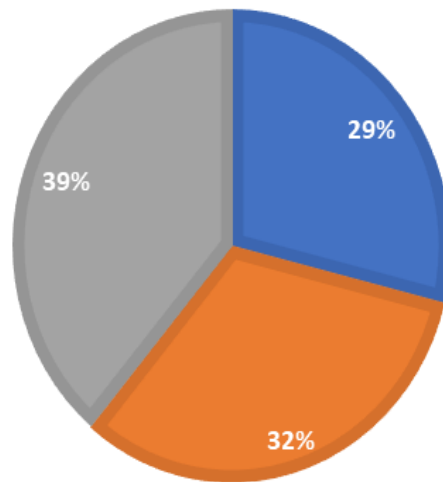


Figura 19 Repartiția pacientelor din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a ciclului menstrual.

Vorbind despre instalarea menopauzei, la cele 90 de paciente supuse studiului, pe baza chestionarului aplicat, am obținut următoarele rezultate: la 58 de paciente (adică 64,45%) menopauza s-a instalat după vârsta de 55 de ani, iar la restul de 32 de paciente (adică 35,55%), menopauza s-a instalat înaintea vârstei de 55 de ani; de menționat că toate pacientele care au avut ciclul menstrual apărut în intervalul de vârstă de 10 -12 ani, au fost și cele care au avut menopauza instalată după 55 de ani.

Toate aceste date au fost obținute după o atentă anamneza făcută pacientelor și după ce datele au fost supuse analizei statistice. Rezultatele au fost explicate și arătate în figura și tabelul de mai jos. (vezi Tab23, Fig.20)

Tabelul 23 Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a menopauzei

Număr cazuri studiate	Menopauza instalată înainte de 55 de ani	Menopauza instalată după 55 de ani
90 cazuri din care	32 cazuri (35,55%)	58 cazuri (64,45%)

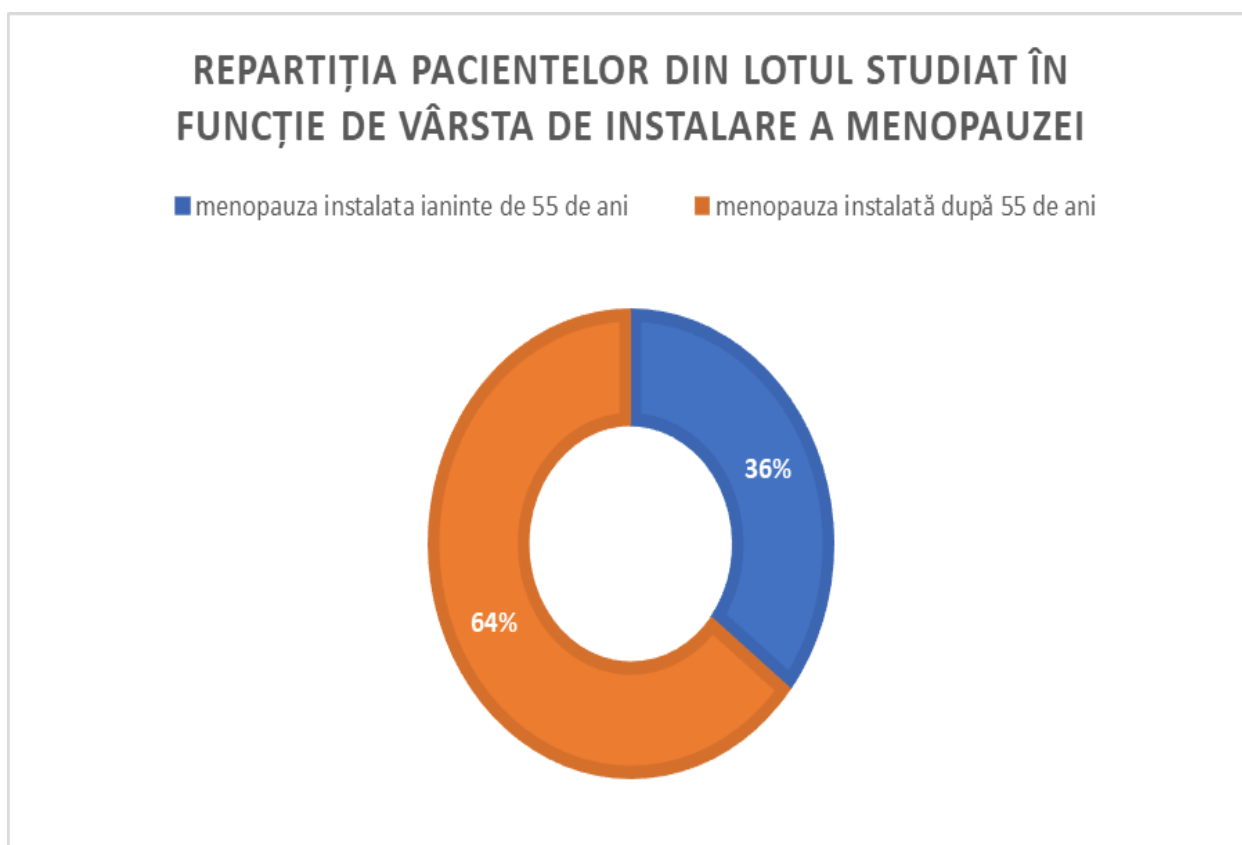


Figura 20 Repartiția pacienților din lotul studiat în funcție de vârsta de instalare a menopauzei

Un alt punct de interes din chestionarul aplicat, pentru lotul de 90 de paciente, supuse studiului, a fost sarcina și alăptarea, iar rezultatele obținute s-au împărțit astfel: 20 de paciente (adică 22,23%) au avut mai multe nașteri, iar în aceste cazuri, perioada de alăptare din viața lor a fost mai lungă (între 12-24 luni în medie), 25 de paciente (adică 27,77%), au fost cu o singură naștere și în acest caz perioada de alăptare din viața lor a fost mai mică (între 6-12 luni în medie) și 45 de paciente (adică 50%) au fost nulipare și în consecință nu au avut nici o zi perioadă de alăptare în viața lor. (vezi Tab.24, Fig.21)

Tabelul 24 Repartiția pacientelor din lotul studiat în funcție de numărul de nașteri avute și de perioada de alăptare.

Nr. cazuri studiate	Zero nașteri	Zero zile de alăptare	1 singură naștere	Alăptare în medie 6-12 luni	Mai multe nașteri	Alăptare în medie 12-24 luni
90 cazuri din care	45 cazuri (50%)		25 cazuri (27,77%)		20 cazuri (22,23%)	

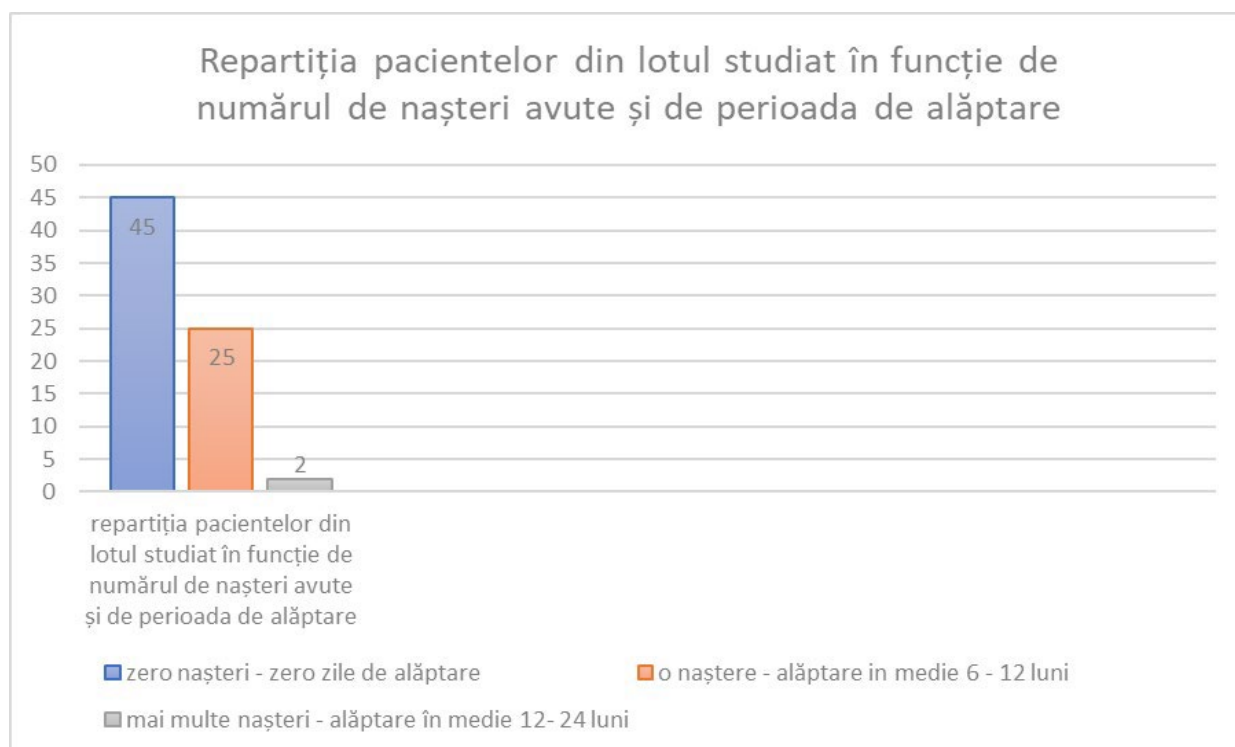


Figura 21 Repartiția pacientelor din lotul studiat în funcție de numărul de nașteri avute și de perioada de alăptare.

Un alt punct de interes, atins de chestionar, pentru cele 90 de paciente supuse studiului, l-a reprezentat folosirea contraceptivelor orale, iar rezultatele obținute au putut fi interpretate astfel: 30 de paciente (adică 33,33%) au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină, 28 de paciente (adică 31,12%) au utilizat contraceptive orale după prima sarcină și pe o perioadă mai mare de 10 ani, 32 de paciente (adică 35,55%) au utilizat contraceptive orale după instalarea menopauzei, pentru combaterea diferitelor afecțiuni (osteoporoză, unele boli cardiovasculare și pentru prevenirea simptomelor neplăcute ale menopauzei). (vezi Tab.25, Fig.22)

Tabelul 25 Rezultatele utilizării contraceptivelor orale pe lotul studiat.

Nr. cazuri studiate	Utilizare contraceptive orale înainte de prima sarcină	Utilizare contraceptive orale după prima sarcină, mai mult de 10 ani	Utilizare contraceptive orale după menopauză
90 de cazuri din care	30 cazuri (33,33%)	28 cazuri (31,12%)	32 cazuri (35,55%)

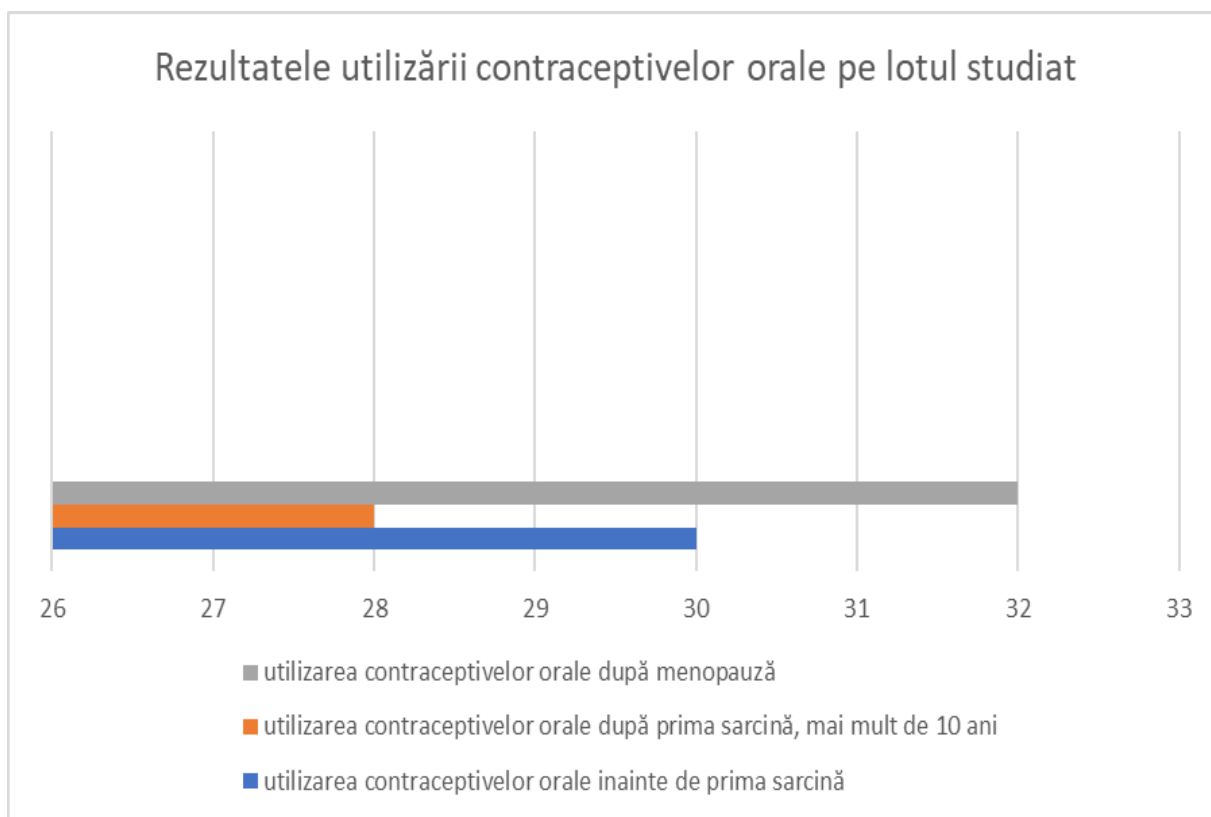


Figura 22 Rezultatele utilizării contraceptivelor orale pe lotul studiat.

Un alt punct atins de chestionar, pentru lotul de 90 de paciente din studiul efectuat, este reprezentat de prezența diferitelor grade de supraponderabilitate, calculate pe baza IMC (indice de masă corporală), iar rezultatele se împart astfel: 35 de paciente (adică 38,88%) au avut IMC=29,9 și sunt încadrate ca și obeze, 30 de paciente (adică 33,33%) au avut IMC=18,5 și au fost încadrate ca și normoponderale, 20 de paciente (adică 22,22%) au avut IMC=24,9 și au fost încadrate ca și supraponderale, 4 paciente (adică 4,45%) au avut IMC=40 și au fost încadrate ca și obezitate morbidă, 1 pacientă (adică 1,12%) a avut IMC <18,5 și a fost încadrată ca și subponderală. (vezi Tab26, Fig.23)

Tabelul 26 Repartiția cazurilor din lotul studiat în funcție de valoarea IMC

Nr cazuri studiate	IMC<18,5	IMC >= 18,5	IMC >= 24,9	IMC>/=29,9	IMC=40
90 cazuri din care	1 caz (1,12%)	30 cazuri (33,33%)	20 cazuri (22,22%)	35 cazuri (38,88%)	4 cazuri (4,45%)

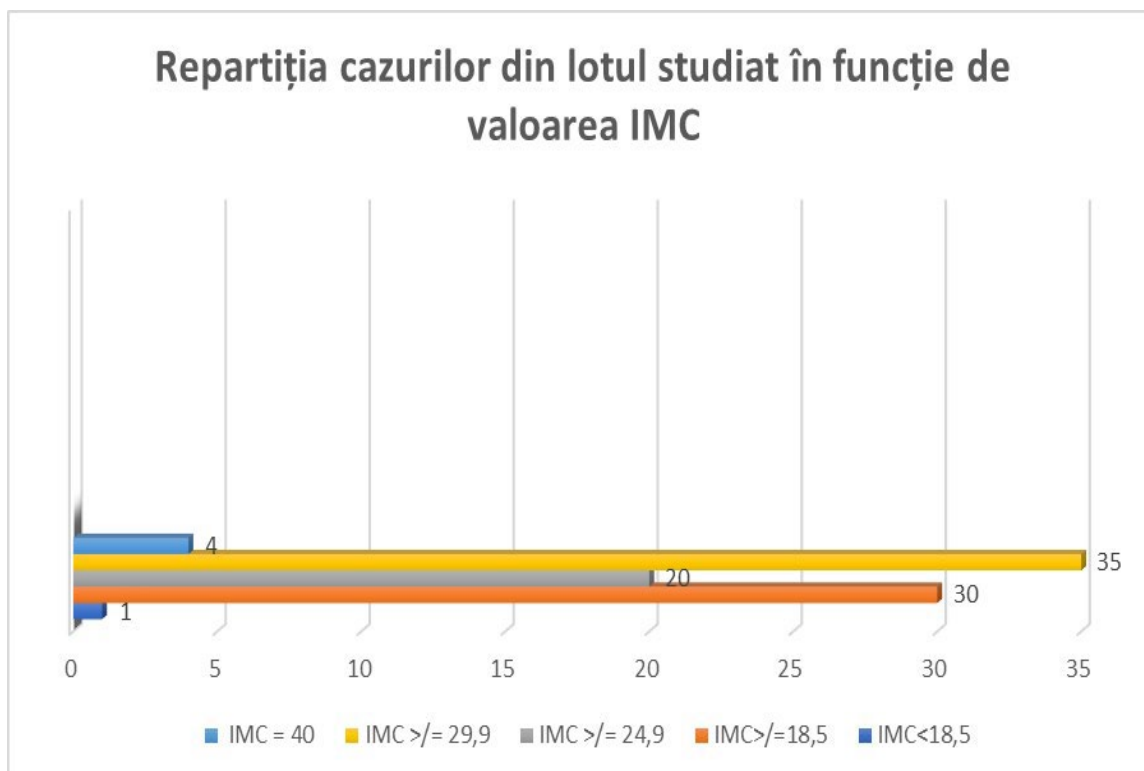


Figura 23 Repartiția cazurilor din lotul studiat în funcție de valoarea IMC

Alt punct forte al studiului meu, pe lotul de 90 de paciente cu cancer de sân, a fost realizarea examenului histopatologic al pieselor biopsiate, pentru evidențierea stadializării bolii, a rezultatului histopatologic și al gradului de diferențiere al tumorii, urmat de efectuarea examenului imunohistochimic, pe piesele fixate în blocul de parafină, pentru a putea preciza prezența sau absența receptorilor hormonal pentru estrogen și progesteron, precum și starea HER2 din țesutul tumoral.

În ceea ce privește rezultatul histopatologic al pieselor biopsiate, stadiul bolii și gradul de diferențiere al acestora, s-au obținut următoarele rezultate: 43 de cazuri (adică 47,78%) au fost în stadiul I, 27 de cazuri (adică 30%) au fost în stadiul II, 12 cazuri (adică 13,33%) au fost în stadiul IIIA și 8 cazuri (adică 8,89%) au fost în stadiile IIIB, IIIC și IV (3 cazuri stadiu IIIB, 1 caz stadiu IIIC și 4 cazuri stadiu IV). (vezi Tab.27, Fig.24)

Tabelul 27 Stadializarea cazurilor din lotul pentru studiul hormonal

Nr. cazuri studiate	Std. I	Std. II	Std.IIIA	Std.IIIB	Std.IIIC	Std.IV
90 cazuri din care	43 cazuri (47,78%)	27 cazuri (30%)	12 cazuri (13,33%)	3 cazuri (3,33%)	1caz (1,11%)	4 cazuri (4,45%)

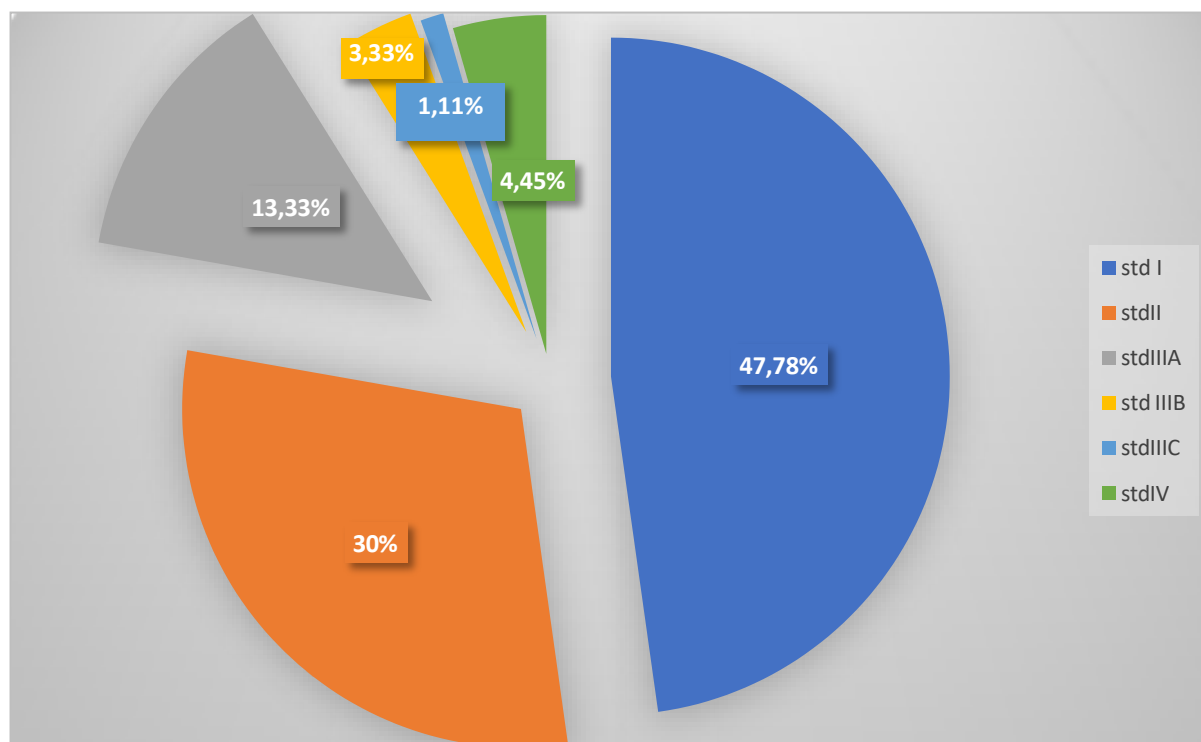


Figura 24 Stadializarea cazurilor din lotul pentru studiul hormonal

Cele 43 de cazuri în stadiul I au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume: 26 de cazuri au fost reprezentate de carcinom ductal invaziv, 12 cazuri au fost reprezentate de carcinom lobular invaziv, 3 cazuri au fost reprezentate de carcinom medular, și 2 cazuri au fost reprezentate de carcinom „in situ”.

Cele 27 de cazuri în stadiul II au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume: 10 cazuri carcinom ductal invaziv, 12 cazuri carcinom lobular invaziv, 5 cazuri carcinom medular.

Cele 12 cazuri în stadiul IIIA au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume: 8 cazuri carcinom ductal invaziv, 2 cazuri carcinom lobular invaziv, 2 cazuri carcinom medular.

Cele 8 cazuri în stadiile IIIB, IIIC și IV, au avut următoarele tipuri histopatologice de tumori și anume: 3 cazuri stadiu IIIB au fost reprezentate de carcinom ductal invaziv, 1 caz stadiul IIIC a fost reprezentat de carcinom ductal invaziv, și 4 cazuri stadiul IV, au fost reprezentate de 2 cazuri de sarcom mamar, 1 caz carcinom ductal invaziv și 1 caz carcinom metastatic.

Per ansamblu, carcinomul ductal invaziv a predominat, fiind prezent la 49 de cazuri (adică 55%), carcinomul lobular invaziv a fost prezent la 26 de cazuri (adică 29%), carcinomul medular a fost prezent la 10 cazuri (adică 11%), carcinom „in situ” a fost prezent la 2 cazuri (adică 2%), sarcomul mamar a fost prezent la 2 cazuri (adică 2%), carcinom metastatic a fost prezent la 1 caz (adică 1%). (vezi Tab.28, Fig.25)

Tabelul 28 Tipuri histopatologice de cancer mamar la pacientele din lotul pentru studiul hormonal

Nr cazuri din cele 90 din lot	Carcinom ductal invaziv	Carcinom lobular invaziv	Carcinom medular	Carcinom „in situ”	Sarcom	Carcinom metastatic
43 cazuri std I din care	26 cazuri	12 cazuri	3 cazuri	2 cazuri	-	-
27 cazuri std II din care	10 cazuri	12 cazuri	5 cazuri	-	-	-
12 cazuri std IIIA din care	8 cazuri	2 cazuri	2 cazuri	-	-	-
8 cazuri std IIIB, IIIC, IV	5 cazuri	-	-	-	2 cazuri	1 caz

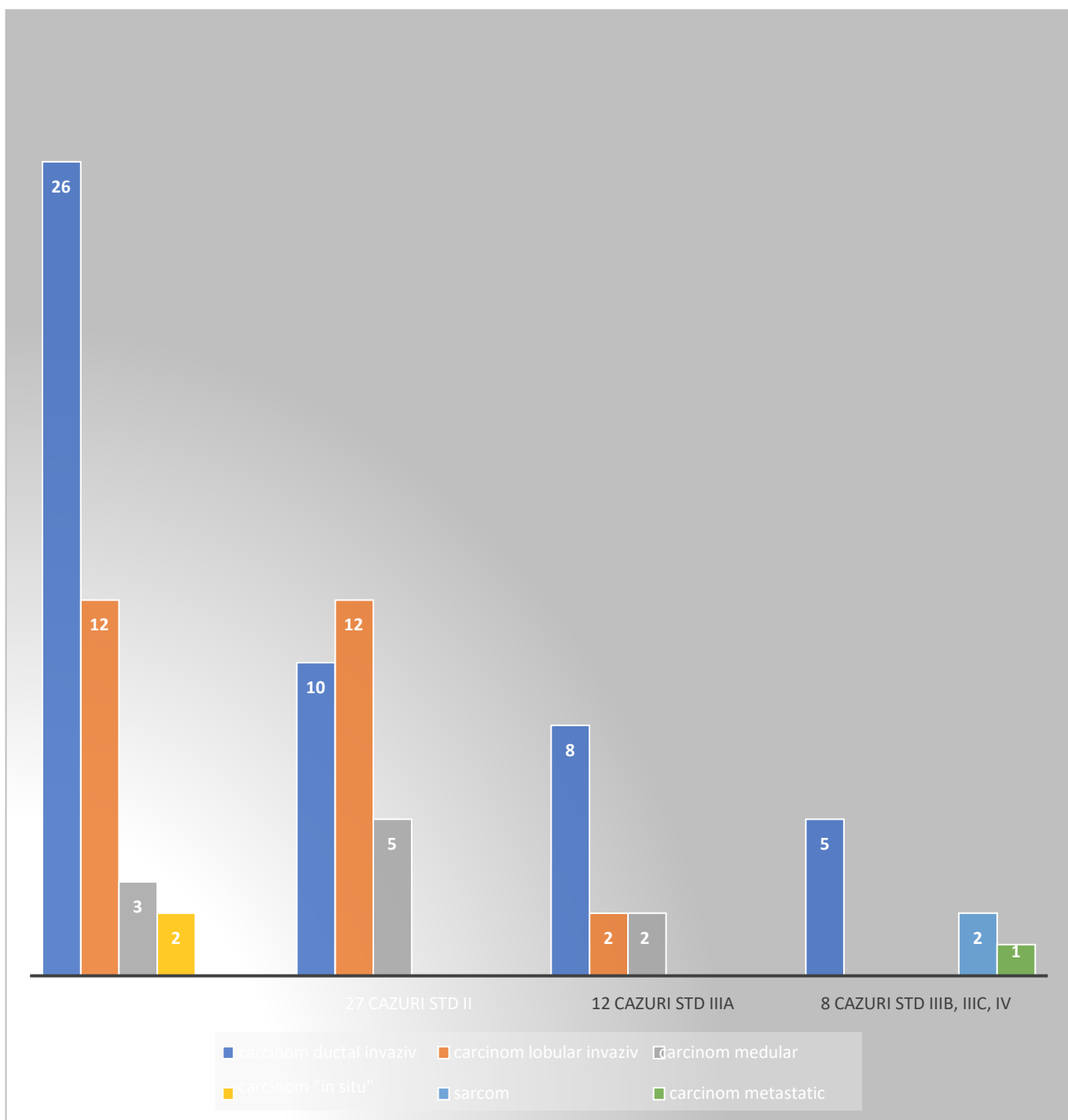


Figura 25 Tipuri histopatologice de cancer mamar la pacientele din lotul pt studiul hormonal

Legat gradul de diferențiere al tumorilor, studiul a arătat că acesta a fost repartizat astfel:

- 25 de cazuri (adică 27,77%) au avut gradul de diferențiere G1-carcinoame diferențiate.
- 31 de cazuri (adică 34,45%) au avut gradul de diferențiere G2-carcinoame moderat diferențiate.
- 34 de cazuri (adică 37,78%) au avut gradul de diferențiere G3-carcinoame nediferențiate. (vezi Tab.29, Fig.26)

Tabelul 29 Gradul de diferențiere al tumorilor din lotul pentru studiul hormonal

Nr. cazuri studiate	Gradul G1-diferențiate	Gradul G2 - moderat diferențiate	Gradul G3-nediferențiate
90 cazuri din care	25 cazuri (27,77%)	31 cazuri (34,45%)	34 cazuri (37,78%)

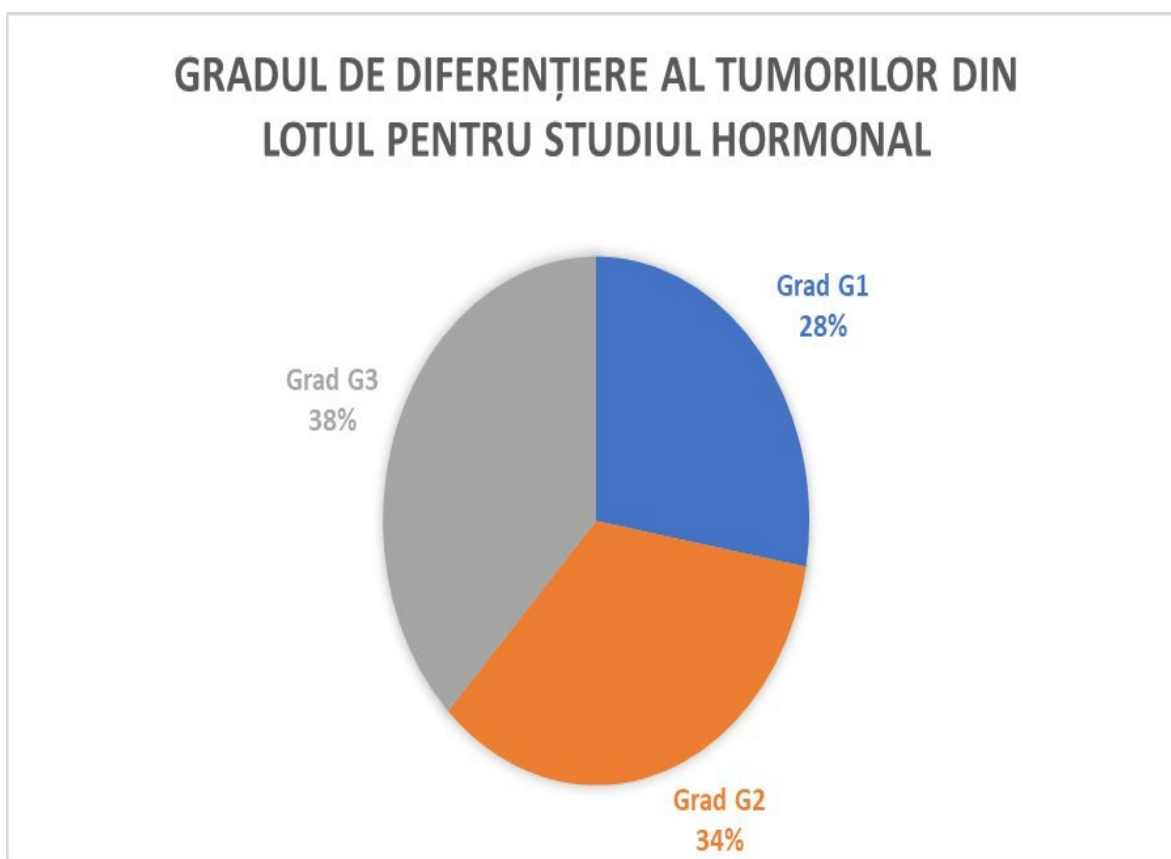


Figura 26 Gradul de diferențiere al tumorilor din lotul pentru studiul hormonal

Examenul imunohistochimic, pentru prezența sau absența receptorilor hormoni ai tumorilor de sân pentru cele 90 de paciente din lotul supus studiului, a avut următoarele rezultate: 58 de cazuri (adică 64,44%) au avut receptori pentru ambii hormoni, reprezentând fenotipul ER+/PR+, 24 de cazuri (adică 26,67%) nu au avut receptori pentru nici unul din cei doi hormoni, reprezentând fenotipul ER-/PR-, iar 8 cazuri (adică 8,89 %) au avut receptori doar pentru unul din cei doi hormoni, reprezentând fenotipul heterogen, din care 6 cazuri (adică 6,66 %) reprezentând fenotipul ER-/PR+ și 2 cazuri (adică 2,23%) reprezentând fenotipul ER+/PR-. (vezi Tab.30, Fig.27)

Tabelul 30 Fenotipul tumorilor de sân la cele 90 de paciente din lotul pentru studiul hormonal

Nr. cazuri studiate	ER+/PR+	ER-/PR-	ER-/PR+	ER+/PR-
90 cazuri din care	58 cazuri (64,44%)	24 cazuri (26,67%)	6 cazuri (6,66%)	2 cazuri (2,23%)

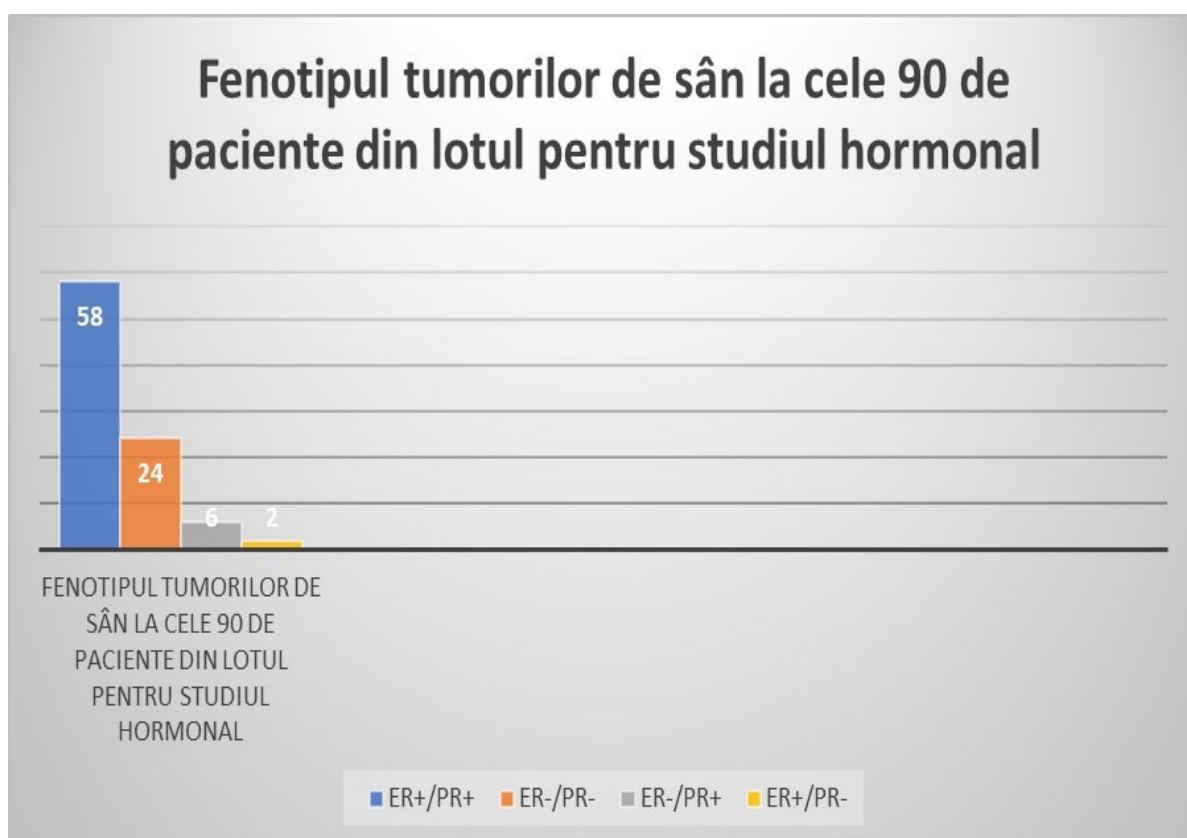


Figura 27 Fenotipul tumorilor de sân la cele 90 de paciente din lotul pentru studiul hormonal

Dacă raportăm fenotipul de cancer de sân la vârsta pacientelor, din cele 90 de paciente din lotul studiat, avem următoarea repartizare a cazurilor: cele 58 de cazuri de cancer de sân (adică 65 %) cu fenotipul ER+/PR+, sunt încadrate peste vârsta de 50 de ani, cele 24 de cazuri de cancer de sân (adică 27%) cu fenotipul ER-/PR-, sunt încadrate sub vârsta de 50 de ani, iar cele 8 cazuri de cancer de sân (adică 8%) cu fenotipurile ER-/PR+ și ER+/PR-, sunt încadrate 6 cazuri peste vârsta de 50 de ani, 2 cazuri sub vârsta de 50 de ani. (vezi Tab.31, Fig.28)

Tabelul 31 Repartiția fenotipului de cancer de sân pe grupe de vârstă.

Nr cazuri studiate	Sub vârsta de 50 de ani		Peste vârsta de 50 ani	
	90 cazuri din care	24 cazuri ER-/PR+ (27%)	2 cazuri ER+/PR- (2%)	58 cazuri ER+/PR+ (65%)

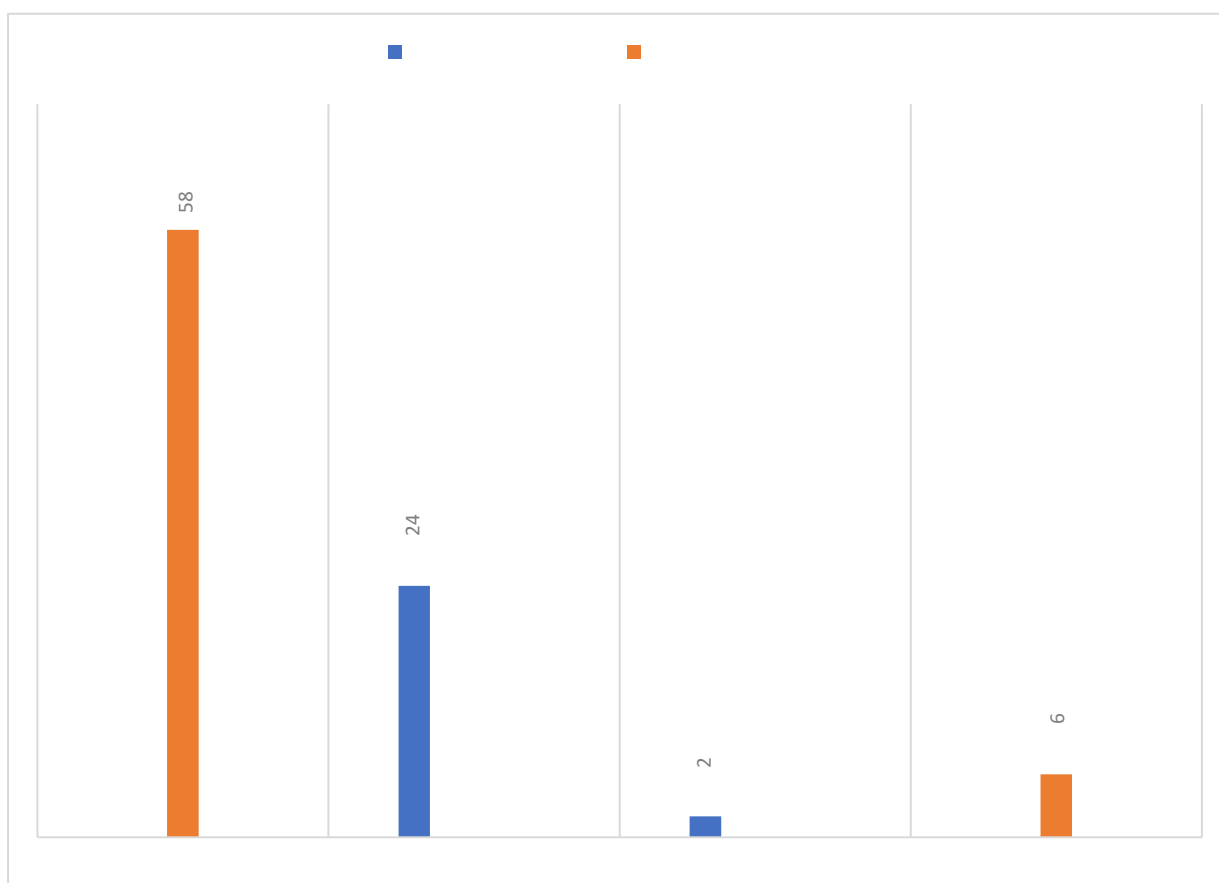


Figura 28 Repartiția fenotipului de cancer de sân pe grupe de vârstă

Am făcut și o repartitie a fenotipurilor de cancer de sân, în cazul studiului, la dimensiunile tumorilor și a rezultat următoarea repartitie a cazurilor: 24 de cazuri, (adică 26,7 %), cu fenotipul ER-/PR- au avut dimensiunea tumorilor mai mică sau egală cu 2 cm, 28 de cazuri (adică 31,1%), cu fenotipul ER+/PR+ au avut dimensiunea tumorilor mai mare de 2 cm și egală cu 7 cm, iar 30 de cazuri (adică 33,3%), cu fenotipul ER+/PR+ au avut dimensiune a tumorilor de peste 7 cm și 8 cazuri (adică 8,8%), cu fenotipurile ER-/PR+ și ER+/PR-, au avut dimensiuni ale tumorilor peste 7 cm.(vezi Tab.32, Fig.29)

Tabelul 32 Repartitia fenotipului de cancer de sân în funcție de dimensiunea tumorii.

Nr cazuri studiate	Dimensiune ≤ 2 cm	Dimensiune >2cm și egală cu 7 cm	Dimensiune peste 7cm	Dimensiune peste 7 cm
90 cazuri din care	24 cazuri ER-/PR-, (26,7%)	28 cazuri ER+/PR+ (31,1%)	30 cazuri ER+/PR+ (33,3%)	8 cazuri ER-/PR+ și ER+/PR- (8,8%)

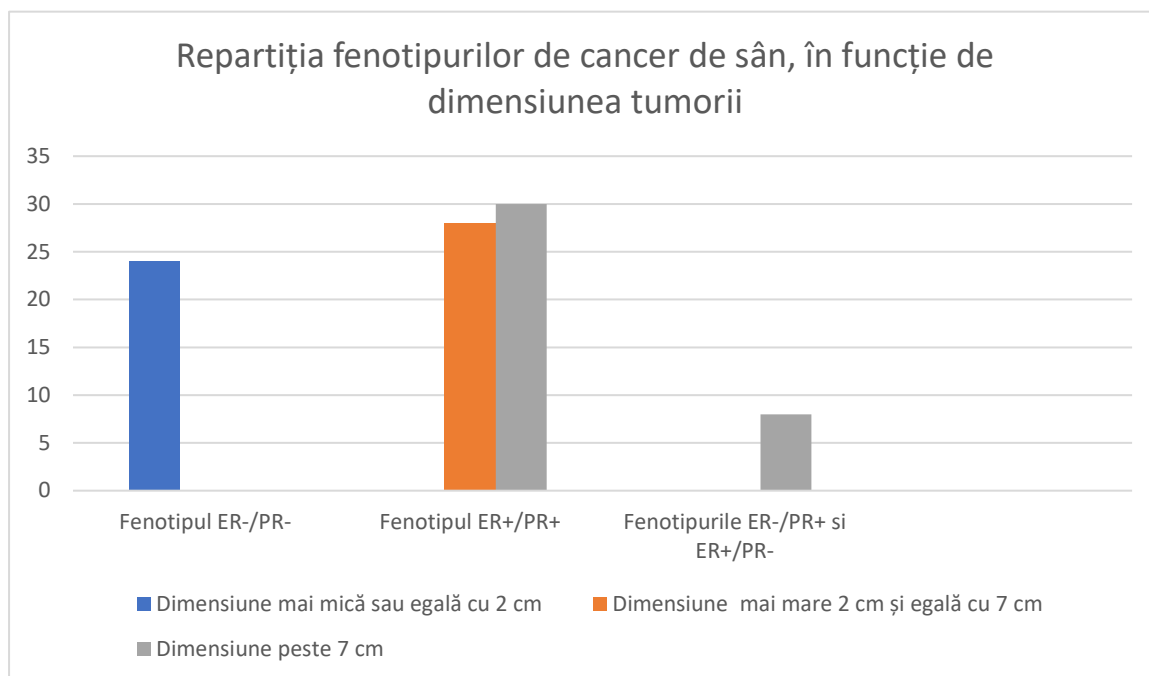


Figura 29 Repartitia fenotipului de cancer de sân în funcție de dimensiunea tumorii

Un alt lucru important pe care am încercat să îl analizez pe lotul de 90 de paciente studiat, a fost determinarea, în cazul cancerului de sân, a stării HER 2 a celulelor tumorale.

În funcție de tipul histologic de cancer de sân, în lotul de 90 de paciente studiat, am găsit următoarea corespondență a HER2 astfel: 40 de cazuri (adică 44,45%) din lotul studiat au avut HER2+, adică un scor notat cu +++, iar 50 de cazuri (adică 55,55%), din lotul studiat, au avut HER2-, adică au avut un scor notat cu ++ sau mai puțin, conform criteriilor ASCO/CAP. (vezi Tab.33, Fig.30)

Tabelul 33 Starea HER2, la cazurile din lotul studiat

Nr. cazuri studiate	HER2 +	HER 2-
90 de cazuri din care	40 cazuri (44,45%)	50 cazuri (55,55%)

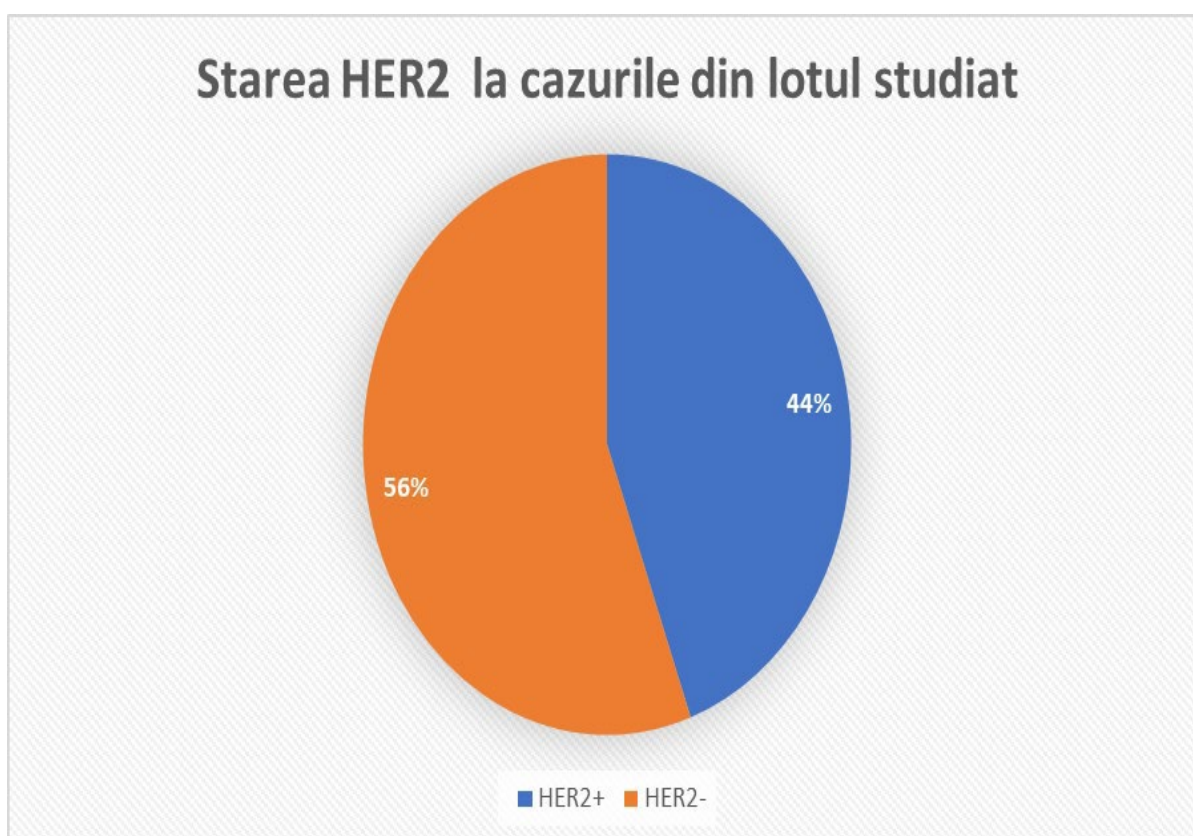


Figura 30 Starea HER2, la cazurile din lotul studiat

În ceea ce privește repartiția fenotipului de cancer la starea HER2, pentru pacientele din lotul studiat, am obținut următoarele rezultate: 30 de cazuri (adică 33,33%), au avut fenotipul ER+/PR+ cu HER2+, 10 cazuri (adică 11,11%) au avut fenotipul ER-/PR- cu HER2+, 28 de cazuri (adică 31,11%) au avut fenotipul ER+/PR+ dar cu HER2-, 14 cazuri (adică 15,56 %) și 8 cazuri (adică 8,89 %) au avut fenotipul ER-/PR+ și ER+/PR- dar cu HER2- . (vezi Tab.34, Fig.31)

Tabelul 34 Raportarea fenotipului de cancer la starea HER2, la pacientele din lotul studiat

Nr. Total cazuri	ER+/PR+ cu HER2+	ER-/PR- cu HER2+	ER+/PR+ cu HER2-	ER-/PR- cu HER2-	ER+/PR- și ER-/PR+ cu HER2-
90 de cazuri studiate din care:	30 cazuri (33,33%)	10 cazuri (11,11%)	28 de cazuri (31,11%)	14 cazuri (15,56%)	8 cazuri (8,89%)

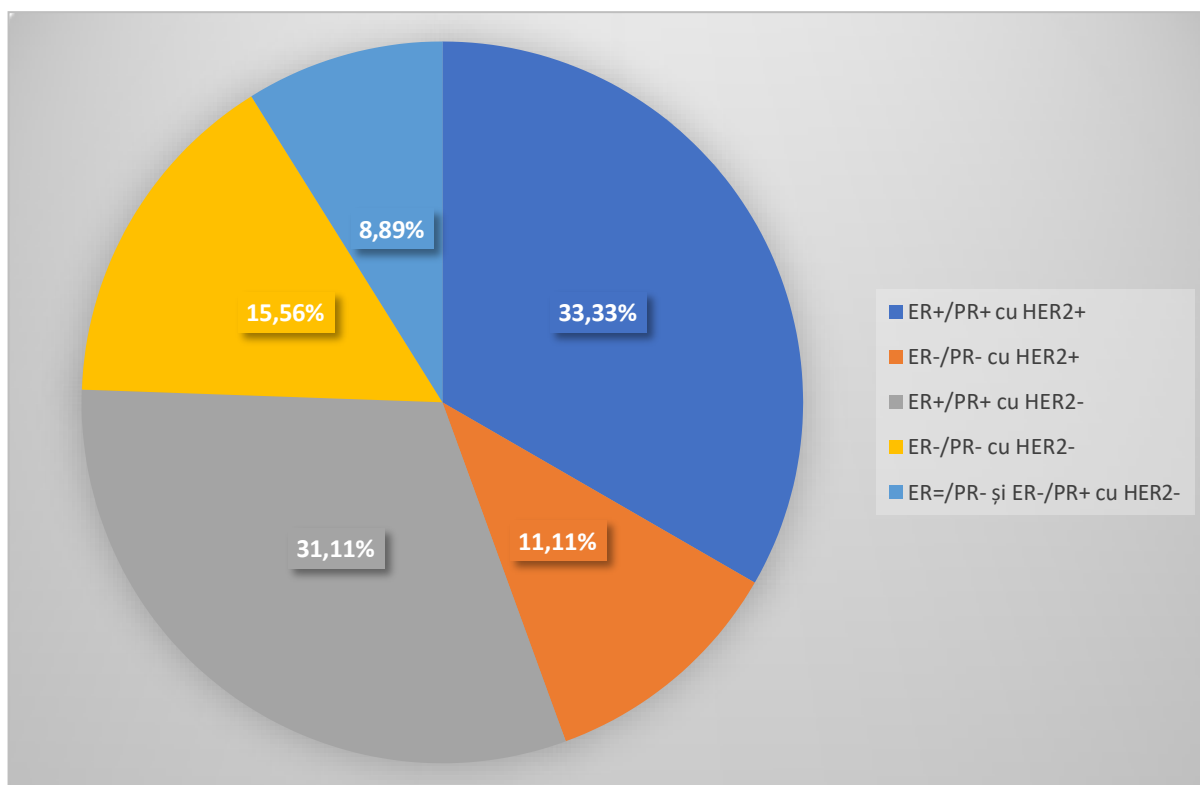


Figura 31 Raportarea fenotipului de cancer la starea HER2, la pacientele din lotul studiat

Din punct de vedere al repartiției HER2+, în funcție de vârsta pacienților, am avut următoarele rezultate: din cele 40 de cazuri HER2+, 24 de pacienți (adică 60%), au avut vârsta cuprinsă în intervalul 35–54 de ani, iar restul de 16 pacienți (adică 40%), cu HER2+, au avut vârsta cuprinsă în intervalul 55-70 de ani. (vezi Tab.35, Fig.32)

Tabelul 35 Repartiția pe vârstă a cazurilor HER2+ și HER2 -

Nr. cazuri studiate în lot	Vârsta cuprinsă între 35-54 de ani	Vârsta cuprinsă între 55-70 de ani
40 cazuri HER2+ din care	24 cazuri (60%)	16 cazuri (40%)
50 cazuri HER2- din care	2 cazuri (4%)	48 cazuri (96%)

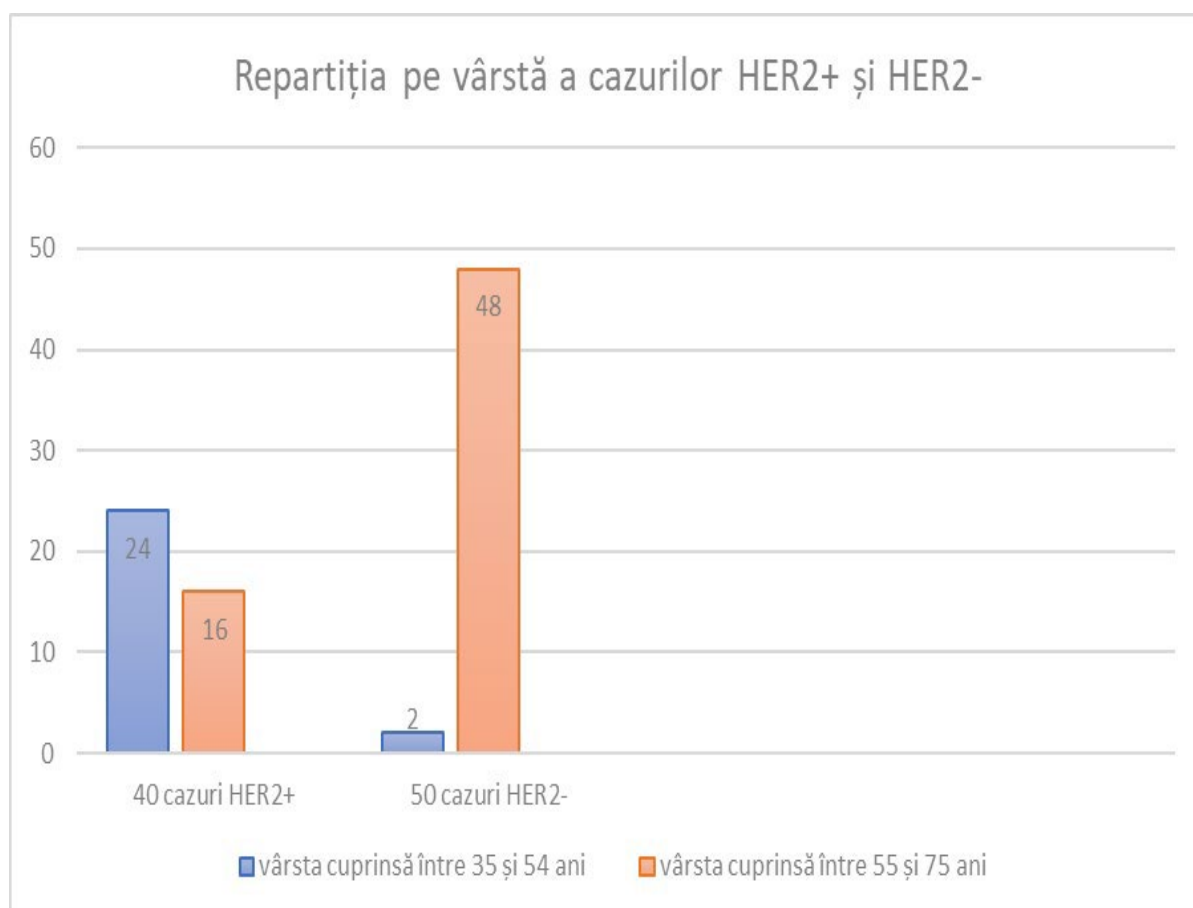


Figura 32 Repartiția pe vârstă a cazurilor HER2+ și HER2 -

În ceea ce privește dimensiunile tumorilor, la pacientele din lotul studiat, la care s-a asociat HER2+ (40 de cazuri), avem următoarea repartiție a cazurilor: 10 cazuri (adică 25%), au avut dimensiunea tumorilor mai mică sau egală cu 7 cm, iar 30 de cazuri (adică 75%), au avut dimensiunea tumorilor mai mare de 7 cm. (vezi Tab.36, Fig.33)

Tabelul 36 Repartiția celor 40 de cazuri HER2+ în funcție de dimensiunea tumorilor.

Nr. cazuri studiate	Dimensiunea tumorilor ≤ 7 cm	Dimensiune tumora > 7 cm
40 cazuri cu HER2+	10 cazuri (25%)ER-/PR-	30 cazuri (75%)ER+/PR+

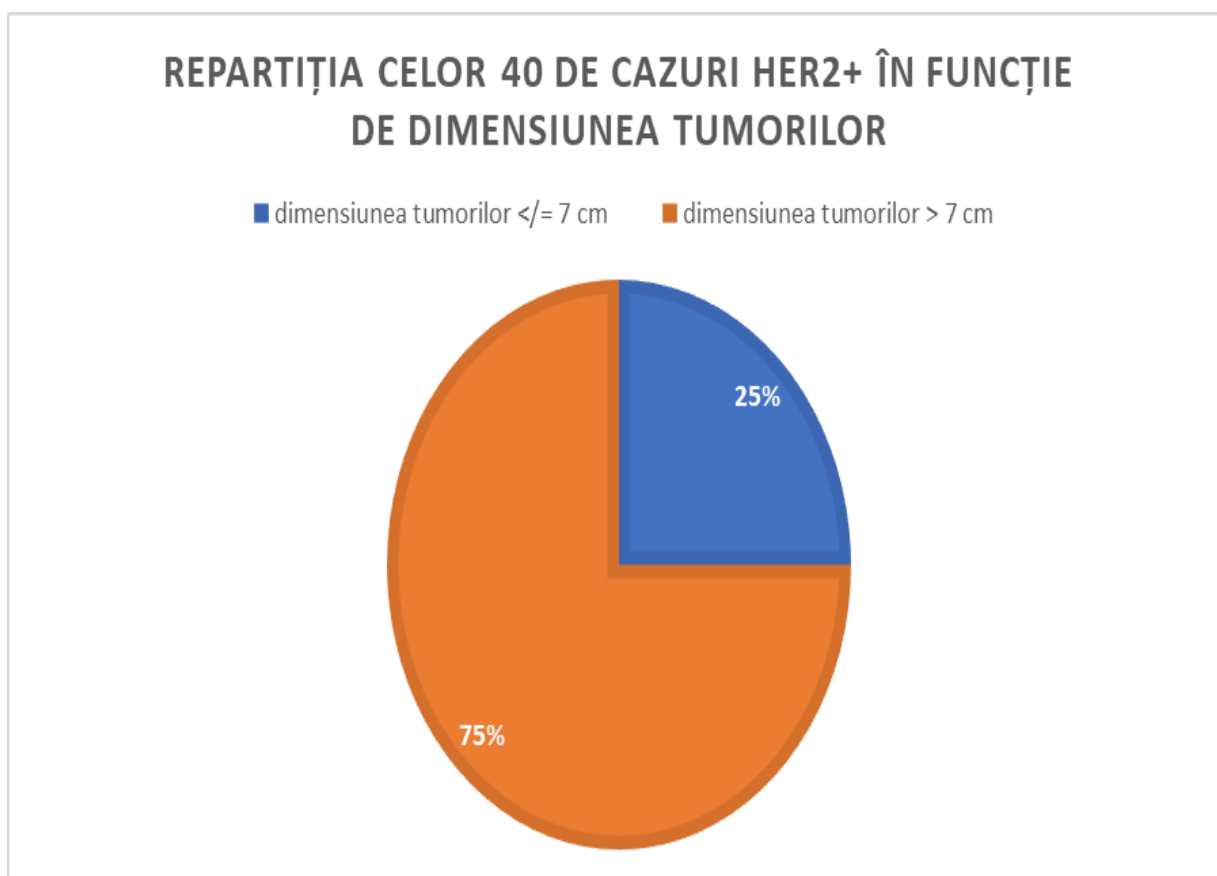


Figura 33 Repartiția celor 40 de cazuri HER2+ în funcție de dimensiunea tumorilor.

În funcție de tipul histopatologic al tumorilor din lotul studiat, avem următoarea repartizare a celor 40 de cazuri HER2+, astfel: 21 de cazuri (adică 52,5 %) sunt reprezentate de carcinom ductal invaziv, 12 cazuri (adică 30%) sunt reprezentate de carcinom lobular invaziv, iar restul de 7 cazuri (adică 17,5%), sunt reprezentate de alte tipuri histopatologice de cancer de sân. (vezi Tab.37, Fig.34)

Tabelul 37 Repartiția celor 40 de cazuri HER2+, la tipul histopatologic de cancer de sân

Nr cazuri studiate	Carcinom ductal invaziv	Carcinom lobular invaziv	Alte tipuri histologice de cancer
40 de cazuri HER2+ din care	21 cazuri (52,5%)	12 cazuri (30%)	7 cazuri (17,5%)

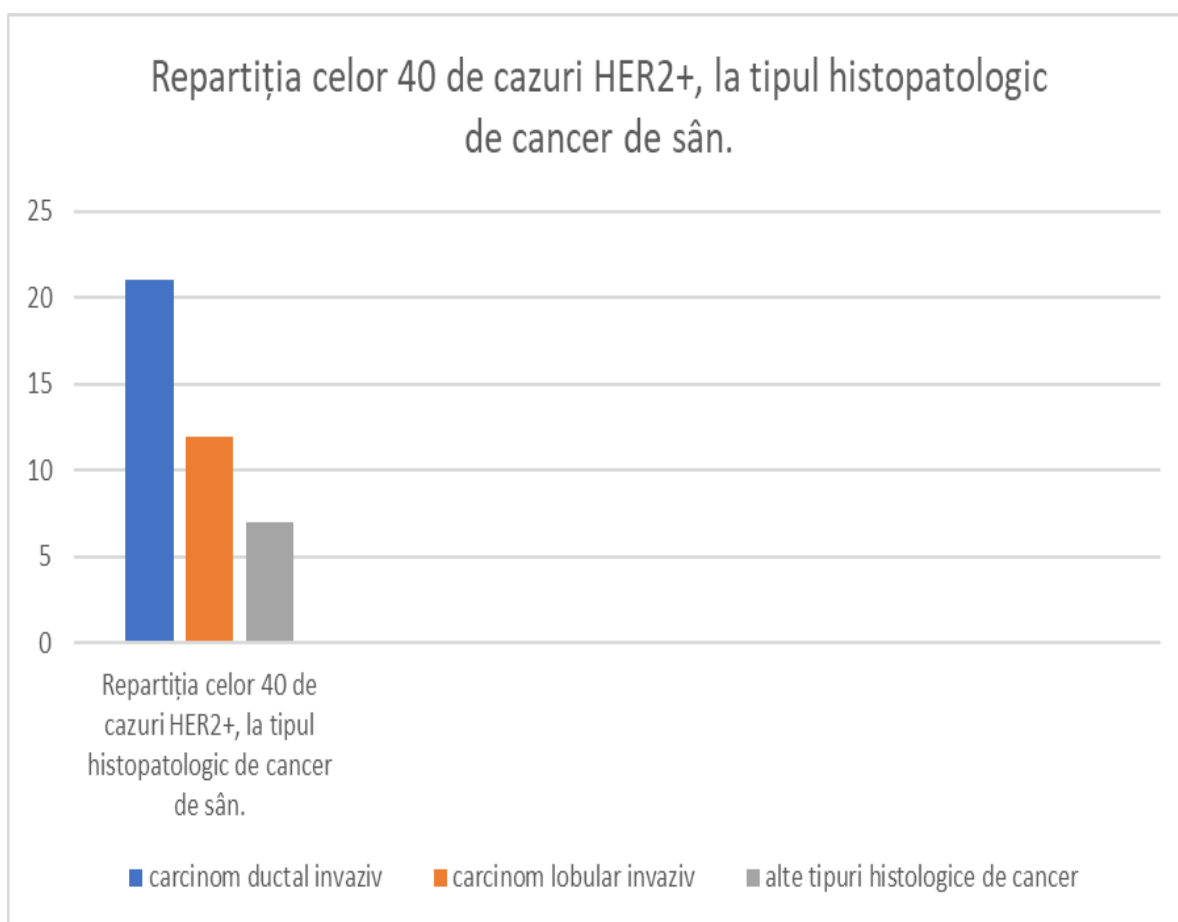


Figura 34 Repartiția celor 40 de cazuri HER2+, la tipul histopatologic de cancer de sân

În ceea ce privește asocierea tipului HER2+, la cele 40 de cazuri, cu prezența sau absența receptorilor hormonați la nivelul celulelor tumorale în cancerul de sân pe lotul studiat, am obținut următoarele rezultate și anume: 30 de cazuri (adică 75%) cu HER2+ s-au asociat cu fenotipul ER+/PR+, iar restul de 10 cazuri (adică 25%) cu HER2+ s-au asociat cu fenotipul ER-/PR-. (vezi Tab.38, Fig.35)

Tabelul 38 Asocierea celor 40 de cazuri HER2+ cu fenotipurile de cancer de sân

Nr cazuri studiate	Fenotip ER+/PR+	Fenotipul ER-/PR-
40 de cazuri HER2+ din care	30 cazuri (75%)	10 cazuri (25%)

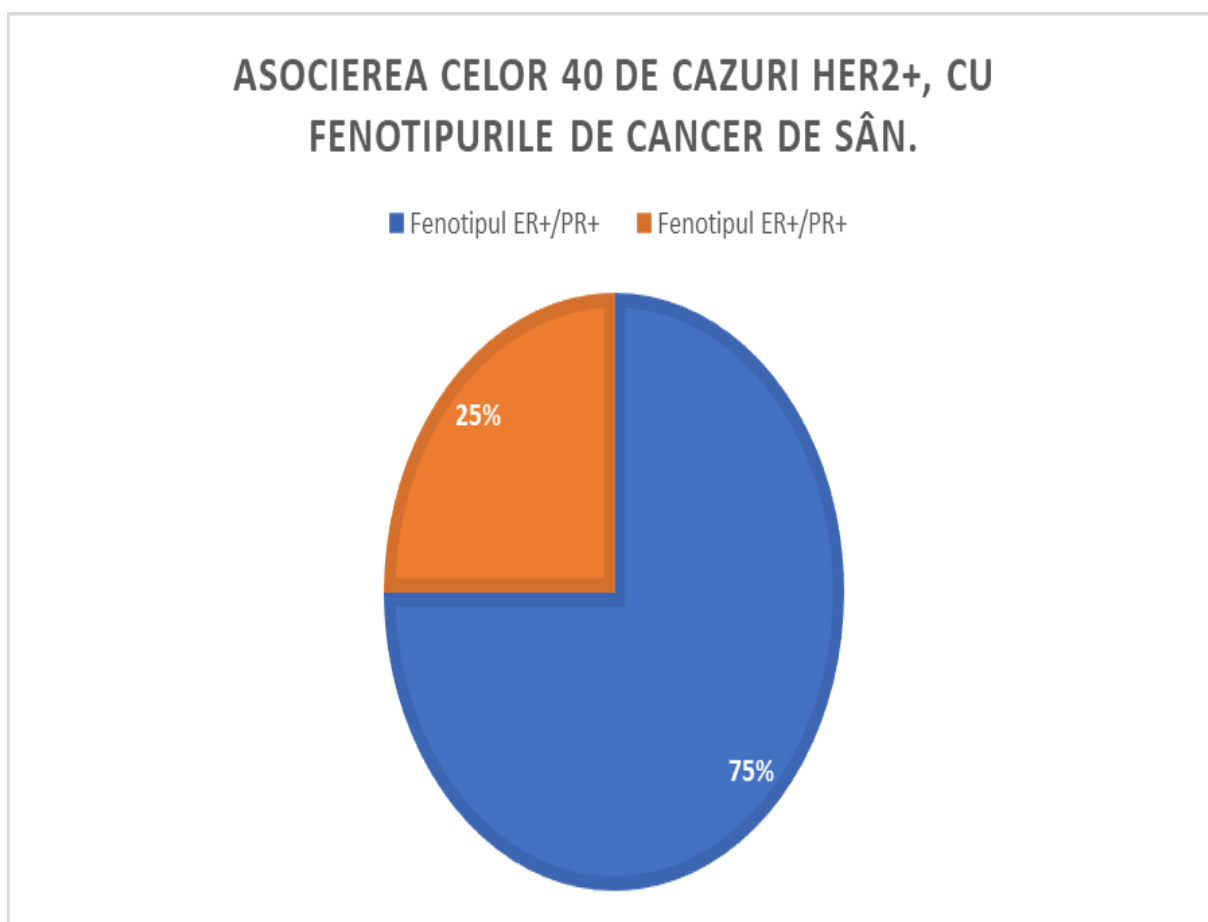


Figura 3 5 Asocierea celor 40 de cazuri HER2+ cu fenotipurile de cancer de sân

Un ultim aspect atins de studiul meu, este repartiția celor 40 de cazuri de cancer de sân HER2+, în funcție de grading-ul tumoral, care arată astfel: 13 cazuri (adică 32,5%), au avut grading-ul tumoral G3 – tumori nediferențiate, 12 cazuri (adică 30%) au avut grading-ul tumoral G2- tumori moderat diferențiate și 15 cazuri (adică 37,5%) au avut grading-ul tumoral G1 – tumori diferențiate. (vezi Tab.39, Fig.36)

Tabelul 39 Grading-ul tumoral la cele 40 de cazuri HER2+ din lotul studiat.

Nr cazuri studiate	Grading tumoral G1	Grading tumoral G2	Grading tumoral G3
40 cazuri HER2+	15 cazuri (37,5%)	12 cazuri (30%)	13 cazuri (32,5%)

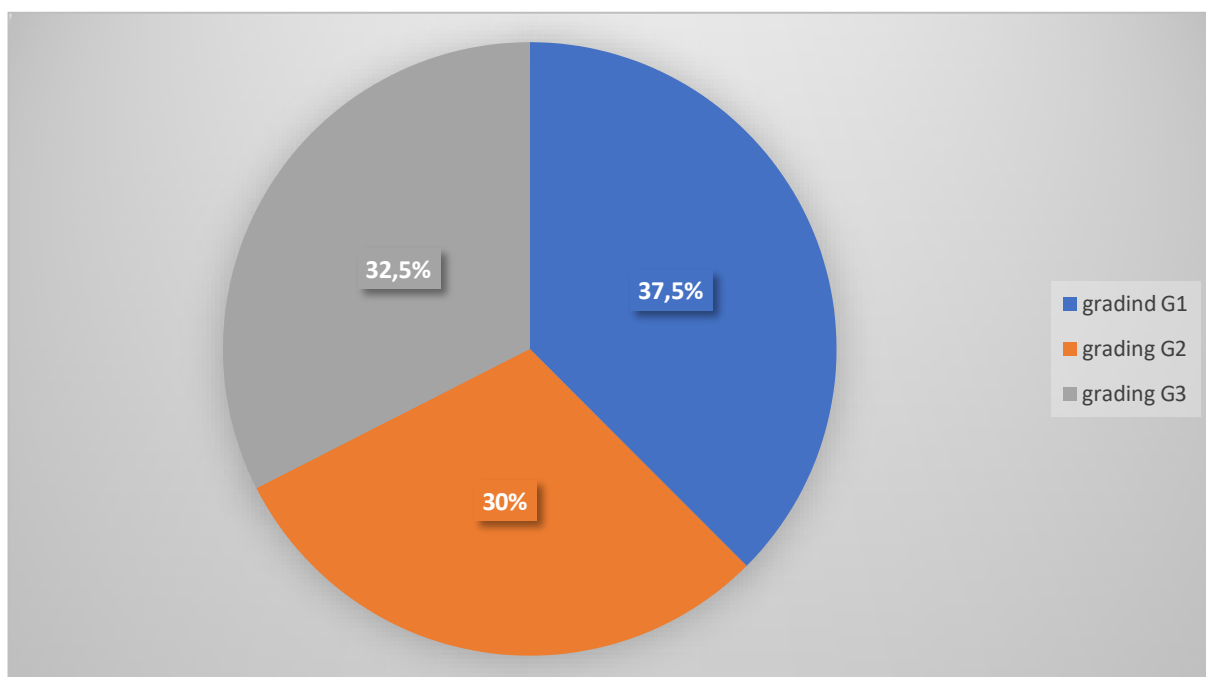


Figura 36 Grading-ul tumoral la cele 40 de cazuri HER2+ din lotul studiat.

Pe baza rezultatelor obținute mai sus am trecut din nou la analiza statistică a acestora, folosind **Testul Chi pătrat și tablele de contingență**; a fost considerat ca și coeficient de semnificație statistică $p < (0,01 - 0,05)$. Am analizat legătura dintre vârsta pacientelor, precum și dintre utilizarea contraceptivelor orale cu diverse variabile ale cancerului de sân, pe lotul de pacienți studiat. Rezultatele obținute au fost expuse mai jos.

Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale, înainte de prima sarcină și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, cu tipul histopatologic de cancer de sân și cu gradul de diferențiere al tumorii.

Tabelul 40 Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină și fenotipul cancerului, dimensiunea tumorii de sân, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, cu tipul histologic de cancer și cu gradul tumoral.

Utilizare contraceptive înainte de prima sarcină/ variabile...	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) ^a	Da (%) ^b
Fenotipul tumorii			
ER+/PR+	0,000***	79,7	35,5
ER-/PR-	0,000***	11,9	54,8
ER-/PR+	0,343 (NS ^c)	8,5	3,2
ER+/PR-	0,048**	0,0	6,5
Dimensiunea tumorii			
≤2 cm	0,000***	11,9	54,8
2-7 cm	0,000***	79,7	35,5
>7 cm	0,849	8,5	9,7
Fenotipul tumorii și starea HER 2			
ER+/PR+HER2+	0,041**	40,7	19,4
ER-/PR-HER2+	0,000***	0,0	32,3
ER+/PR+HER2-	0,026**	39,0	16,1
ER-/PR-HER2-	0,183 (NS)	11,9	22,6
ER+/PR-HER2-	0,048**	0,0	6,5
ER-/PR+HER2-	0,343 (NS)	8,5	3,2
Tipul histopatologic de cancer			
Carcinom ductal	0,012**	15,3	38,7
Carcinom lobular	0,164 (NS)	16,9	6,5
Alte tipuri histologice	0,733 (NS)	8,5	6,5
Grading tumoral			
G1	0,000***	5,1	38,7
G2	0,007***	20,3	0,0
G3	0,763 (NS)	15,3	12,9

În urma analizei statistice s-a observat că pacientele care au folosit contraceptive orale înainte de prima sarcină, au forme de cancer de sân preponderent din fenotipul ER-/PR-, 54,8 % din cazuri, urmate de fenotipul ER+/PR+ 35,5% din cazuri. Acest lucru arată faptul că, utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină, nu are o influență importantă în dezvoltarea cancerelor de sân, întrucât, o mare parte din cazuri au avut fenotipul ER-/PR-, ceea ce înseamnă că, aceste cancere nu au pe suprafața lor receptori pentru estrogen și progesteron, adică dezvoltarea cancerului la aceste pacienți nu este influențată de hormoni.

Dacă raportăm și la starea HER2 a acestor cancere, utilizarea de contraceptive orale, înainte de prima sarcină, vom observa că, predomină fenotipul ER-/PR- cu HER2+ (32,3%). Acest lucru arată că, utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină, duce la apariția de cancere cu agresivitate mai mare și responsivitate dificilă la diferitele terapii utilizate, cu probabilitate mai mare de recidivă.

De asemenea analiza statistică a scos la iveală un alt aspect al utilizării contraceptivelor orale înainte de prima sarcină și anume, faptul că, marea majoritate a cancerelor de sân apărute la aceste paciente, este încadrată în stadiile I și II de cancer, în proporție de 90,3% din totalul cazurilor studiate, predominând în această situație tipul histologic de carcinom ductal, cu un grading tumoral G1, în proporție de 38,7% , din totalul cazurilor studiate.

Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale, după prima sarcină, mai mult de 10 ani și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și gradul de diferențiere al tumorii.

Tabelul 41 Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale, după prima sarcină, mai mult de 10 ani și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și gradul tumoral.

Utilizare contraceptive după prima sarcină mai mult de 10 ani/ variabile...	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) ^a	Da (%) ^b
Fenotipul tumorii			
ER+/PR+	0,212 (NS) ^c	60,3	74,1
ER-/PR-	0,917 (NS)	27,0	25,9
ER-/PR+	0,097*	9,5	0,0
ER+/PR-	0,349 (NS)	3,2	0,0
Dimensiunea tumorii			
</=2 cm	0,917 (NS)	27,0	25,9
2-7 cm	0,212 (NS)	60,3	74,1
>7 cm	0,052*	12,7	0,0
Fenotipul tumorii și starea HER2			
ER+/PR+HER2+	0,001***	22,2	59,3
ER-/PR-HER2+	0,028**	15,9	0,0
ER+/PR+HER2-	0,029**	38,1	14,8
ER-/PR-HER2-	0,076*	11,1	25,9
ER+/PR-HER2-	0,349 (NS)	3,2	0,0
ER-/PR+HER2-	0,097*	9,5	0,0
Tipul histopatologic de cancer			
Carcinom ductal	0,355 (NS)	20,6	29,6
Carcinom lobular	0,787 (NS)	12,7	14,8
Alte tipuri histologice	0,103 (NS)	4,8	14,8
Grading tumoral			
G1	0,355 (NS)	19,0	11,1
G2	0,003***	6,3	29,6
G3	0,472 (NS)	12,7	18,5

Analiza efectuată în acest caz, arată că utilizarea contraceptivelor orale după prima sarcină și mai mult de 10 ani, duce la apariția cancerelor de sân, cu fenotipul ER+/PR+, în proporție de 74,1%, spre deosebire de fenotipul ER-/PR-, în proporție de 25,9%, din totalul cazurilor studiate. Acest lucru arată că, folosirea contraceptivelor în această situație, influențează apariția cancerului de sân în măsură mai mare, comparativ cu utilizarea contraceptivelor, înainte de prima sarcină. Și starea HER 2+ este prezentă pe fenotipurile de cancer ER+/PR+, în proporție mai mare, ceea ce arată că, agresivitatea tumorilor în acest caz, este și ea mare, urmată de o responsivitate scăzută la tratament și de un risc de recidivă mai mare.

Acest lucru ne face să ne gândim la terapiile pe care trebuie să le urmeze aceste paciente, pentru ca recidivele locale și la distanță, precum și calitatea vieții acestor paciente pe termen lung, să fie satisfăcătoare.

Nu ne gândim în această situație decât la tratamente chirurgicale complexe, cum ar fi mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie axilară bilaterală și ovariectomie bilaterală, asociată post operator cu hormonoterapie și chimioterapie.

În ceea ce privește dimensiunea tumorilor, în această situație, vorbim de tumori care nu depășesc 4 cm dimensiuni, adică tumori în stadiile I și II, dar în acest caz predomină stadiul II, în proporție de 74,1% din cazurile studiate, spre deosebire de stadiul I, în proporție de 25,9% din cazurile studiate.

Legat de tipul histopatologic al tumorilor și în acest caz, predomină carcinomul ductal, dar cu grading tumoral G2 frecvent, spre deosebire de utilizarea contraceptivelor orale înainte de prima sarcină, unde predomina gradingul G1.

Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale, după menopauză, pentru alte afecțiuni și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și gradul de diferențiere al tumorii.

Tabelul 42 Legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale, după menopauză, pentru alte afecțiuni și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și gradingul tumoral.

Utilizare contraceptive după menopauză/ variabile...	Nivel de semnificație (p)	Nu (%) ^a	Da (%) ^b
Fenotipul tumorii			
ER+/PR+	0,003***	53,4	84,4
ER-/PR-	0,000***	41,4	0,0
ER-/PR+	0,011**	1,7	15,6
ER+/PR-	0,288 (NS ^c)	3,4	0,0
Dimensiunea tumorii			
≤2 cm	0,000***	41,4	0,0
2-7 cm	0,003***	53,4	84,4
>7 cm	0,095*	5,2	15,6
Fenotipul tumorii și starea HER2			
ER+/PR+HER2+	0,213 (NS)	37,9	25,0
ER-/PR-HER2+	0,013**	17,2	0,0
ER+/PR+HER2-	0,000***	15,5	59,4
ER-/PR-HER2-	0,002***	24,1	0,0
ER+/PR-HER2-	0,288 (NS)	3,4	0,0
ER-/PR+HER2-	0,011**	1,7	15,6
Tipul histopatologic de cancer			
Carcinom ductal	0,001***	34,5	3,1
Carcinom lobular	0,262 (NS)	10,3	18,8
Alte tipuri histologice	0,221 (NS)	10,3	3,1
Grading tumoral			
G1	0,002***	25,9	0,0
G2	0,863 (NS)	13,8	12,5
G3	0,697 (NS)	15,5	12,5

S-a observat că pacientele care au utilizat contraceptive orale după menopauză, pentru diverse afecțiuni, au dezvoltat cancere cu fenotipul ER+/PR+ în proporție de 84,4% din totalul cazurilor studiate, față de fenotipul ER-/PR-, care a reprezentat doar 15,6% din totalul cazurilor studiate. Acest lucru arată că, în această situație contraceptivele orale au fost implicate în dezvoltarea cancerului de sân, întrucât la nivelul suprafeței celulei canceroase predomină receptorii hormonal. De asemenea s-a observat că predomină și starea HER2+ a cancerelor de sân la aceste paciente, arătând astfel o agresivitate mai mare a formelor de cancer și probabil și un risc de recidivă mai mare la aceste paciente. Tot în această situație, am observat că, la aceste paciente, ce au consumat contraceptive orale după menopauză, tumora de sân a avut dimensiuni cuprinse între 2 și 7 cm, încadrându-se în stadiul II și IIIA de boală. A predominat carcinomul lobular, cu grading tumoral G2 -G3, ceea ce poate arăta o evoluție nefavorabilă a acestor cazuri. Făcând o analiză a utilizării contraceptivelor orale, în diversele momente din viața femeii, la pacientele cu cancer de sân, vom obține următoarele rezultate statistice de importanță deosebită.

Legat de utilizarea contraceptivelor și fenotipul tumorii de sân, s-a observat că la pacientele care au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină, predomină fenotipul ER-/PR-, la cele care au folosit contraceptive orale după prima sarcină, predomină fenotipul ER+/PR+, iar la cele care au utilizat contraceptive după menopauză, a predominat de asemenea fenotipul ER+/PR+. Altfel spus, contraceptivele orale, nu influențează dezvoltarea cancerului de sân, dacă sunt luate înainte de prima sarcină, iar acestea influențează dezvoltarea cancerelor de sân, dacă sunt utilizate după prima sarcină și după menopauză. Dacă este să analizăm legătura dintre utilizarea contraceptivelor și dimensiunea la care a fost descoperită tumora de sân, vom observa că, la pacientele care au utilizat contraceptive orale înainte de prima sarcină, dimensiunea tumorii, a fost predominant < de 2 cm, în momentul descoperirii ei, la cele care au utilizează contraceptive după prima sarcină, dimensiunea tumorii a fost cuprinsă între 2 și 7 cm, la fel ca și în cazul pacientelor care au utilizat contraceptive după menopauză. Acest lucru ar putea sugera faptul că, utilizarea cât mai precoce a contraceptivelor, duce la o creștere în dimensiuni foarte mică a tumorii de sân, comparativ cu utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză, când dimensiunile tumorilor de sân au fost mult mai mari.

Având în vedere legătura dintre utilizarea contraceptivelor orale și starea HER2 a tumorilor de sân, la pacientele din lotul studiat, vom observa că, dacă au fost utilizate contraceptive orale înainte de prima sarcină și după prima sarcină, s-au dezvoltat tumori de sân cu HER2+, spre deosebire de utilizarea contraceptivelor după menopauză, când au predominat tumorile de sân cu HER2-. Altfel spus, contraceptivele orale influențează și agresivitatea tumorilor de sân, în funcție de momentul din viața femeii, când sunt utilizate.

Alt rezultat semnificativ al studiului meu a fost legat și de influența contraceptivelor orale asupra tipului histopatologic de cancer și a gradului de diferențiere a tumorii, la pacientele din lotul studiat. S-a observat că, utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină, a dus la apariția de carcinoame ductale de sân, cu grad de diferențiere G1, utilizarea contraceptivelor după prima sarcină, a dus la apariția de carcinoame ductale de sân cu grad de diferențiere G2, iar utilizarea contraceptivelor după menopauză, a dus la apariția de carcinoame lobulare de sân cu grade de diferențiere G2 și G3. Acest lucru arată că, utilizarea contraceptivelor înainte de prima sarcină, duce la apariția de cancere de sân cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce utilizarea contraceptivelor după prima sarcină și la menopauză, duce la apariția de cancere de sân cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

Legătura dintre vârsta pacientelor și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, cu tipul histopatologic de cancer de sân și cu gradul de diferențiere al tumorii.

De asemenea, pentru studiul am luat în calcul și legătura dintre vârsta pacientelor și diferitele variabile ale cancerului de sân, la pacientele din lotul studiat, iar rezultatele au fost următoarele:

Tabelul 43 Legătura dintre vârsta pacientelor și fenotipul de cancer, dimensiunea tumorii de sân în momentul depistării, fenotipul asociat cu starea HER 2 a tumorii, tipul histopatologic de cancer de sân și gradingul tumoral.

Vârsta pacientelor/ variabile...	Nivel de semnificație (p)	Tinere (35-55 ani) (%) ^a	Vârstnice (56-70 ani) (%) ^b
Fenotipul tumorii			
ER+/PR+	0,000***	16,1	89,8
ER-/PR-	0,000***	77,4	0,0
ER-/PR+	0,066**	0,0	10,2
ER+/PR-	0,048**	6,5	0,0
Dimensiunea tumorii			
</=2cm	0,000***	77,4	0,0
2-7cm	0,000***	16,1	89,8
>7 cm	0,556 (NS ^c)	6,5	10,2
Fenotipul și starea HER2 a tumorii			
ER+/PR+HER2+	0,012**	16,1	42,4
ER-/PR-HER2+	0,000***	32,3	0,0
ER+/PR+HER2-	0,000***	0,0	47,5
ER-/PR-HER2-	0,000***	45,2	0,0
ER+/PR-HER2-	0,048**	6,5	0,0
ER-/PR+HER2-	0,066*	0,0	10,2
Tipul histopatologic de cancer			
Carcinom ductal	0,000***	48,4	10,2
Carcinom lobular	0,007***	0,0	20,3
Alte tipuri histologice	0,046**	0,0	11,9
Grading tumoral			
G1	0,000***	48,4	0,0
G2	0,007***	0,0	20,3
G3	0,005***	0,0	22,0

În ceea ce privește legătura dintre vârstă și fenotipul cancerului de sân, la pacientele din lotul studiat, s-a observat că, pacientele tinere (35 – 55 ani), au preponderent fenotipul de cancer ER-/PR-, iar pacientele vârstnice (56 – 70 ani), au preponderent fenotipul de cancer ER+/PR+. Acest lucru arată că, pacientele tinere dezvoltă forme de cancer de sân cu responsivitate slabă la tratamentul hormonal, spre deosebire de pacientele vârstnice, care dezvoltă forme de cancer cu responsivitate crescută la tratamentele hormonale.

Legat de starea HER2 a celulelor tumorale, se observă că atât în cazul pacientelor tinere, cât și în cazul pacientelor vârstnice, repartiția stării HER2+/-, este relativ egală, pentru cele două categorii de vârstă studiate, arătând astfel că, vârsta nu are o influență deosebită asupra stării HER2 a celulelor tumorale, pe lotul studiat.

Dacă facem o analiză între vârsta de apariție a cancerului de sân și dimensiunea tumorii, în momentul depistării acestuia, la pacientele din lotul studiat, vom observa că pacientele tinere au tumori cu dimensiuni de până la 2 cm, în schimb pacientele vârstnice, au tumori cu dimensiuni cuprinse între 2 și 4 cm. Altfel spus, vârsta influențează dimensiunea tumorii și anume, dacă tumora de sân apare la vârstă mai tânără, există posibilitatea mare ca dimensiunea tumorii în momentul descoperirii să fie mică (până în 2 cm).

În ceea ce privește gradul tumoral în cancerul de sân, vârsta are de asemenea influență deosebită, astfel că, la pacientele tinere predomină gradul tumoral G1, iar la cele vârstnice, în proporții egale, avem gradul tumoral G2 și G3. Acest lucru arată că, la pacientele tinere, apar forme de cancer de sân cu evoluție favorabilă și fără metastaze, în timp ce la pacientele vârstnice, apar forme de cancer de sân cu evoluție mai dificilă și cu posibilitate crescută de a da metastaze în timp.

Toată analiza statistică efectuată mai sus, nu face decât să întărească niște date pe care le-am confirmat din literatura de specialitate, legate în special de prezența sau absența receptorilor hormoni pe suprafața celulelor tumorale, precum și starea HER2 a celulelor tumorale, la care am arătat și diferitele legături între toate variabilele și vârsta pacientelor, utilizarea de contraceptive orale, în diferitele perioade de viață a pacientelor.

4 CONCLUZII:

4.1 Concluzii generale la studiul tratament chirurgical conservator al sânului:

1.În clinica noastră, există rețineri în aplicarea tratamentului chirurgical conservator, în stadiul IIIA al bolii, cu tumoră de sân cu dimensiune cuprinsă între 5 și 7 cm. Deși datele noastre sunt puține, atât ca și cazuistică, cât și ca și urmărire postoperatorie, rezultatele clinice obținute de studiul nostru arată că acestea se încadrează în parametrii obținuți de studiile menționate, care aplică cu succes chirurgie conservatoare pe cazuri de cancer de sân stadiul III. Aceleași rezultate obținute de noi în urma studiului, s-au bazat și pe aplicarea ghidurilor ESMO de tratament în cancerul de sân stadiu III. Toate aceste date cred vor face posibilă renunțarea în viitorul apropiat, la chirurgia radicală, mutilantă a sânului și introducerea tratamentului chirurgical conservator, pentru tumorile în stadiul IIIA, cu dimensiune cuprinsă între 5 și 7 cm, asociat cu radio, chimioterapie neoadjuvantă și adjuvantă. Legat de dimensiunea tumorii în stadiul IIIA de cancer de sân, toate studiile menționate au făcut referire la cancerul de sân stadiu III sau cancerul de sân local avansat, unde diametrul mediu al tumorilor a fost de 5,3 cm. În această situație ne încadram în parametrii studiilor prezentate.

2.Rezultatele obținute în urma efectuării acestui studiu, sunt încadrate în limitele studiilor menționate, în ceea ce privește responsivitatea la tratamentul neoadjuvant radio, chimioterapic, sau doar chimioterapic, astfel că din cele 43 de cazuri pregătite pentru chirurgie conservatoare, la 39,5% din cazuri s-a obținut o remisiune a tumorii de 1,5 cm, iar la 60,5% din cazuri s-a obținut o remisiune a tumorii 1 cm. Aceste date se încadrează în rezultatele studiilor internaționale, unde s-a obținut o remisiune a tumorii de până la 3 cm sub tratamente neoadjuvante, în 87,2 din cazurile studiate. (Studiul 14.5 martie 2017). De menționat este faptul că studiile au fost făcute pe un lot mult mai mare de paciente (449 cazuri de cancer stadiu III- din care operate conservator 98), față de lotul nostru de 90 de paciente stadiu IIIA, din care operate conservator 43 și operate clasic 47.. vezi figura

Tabelul 44. Rezultatele obținute de studiul nostru Vs. rezultate obținute de studiul 14.5, în ceea ce privește scăderea dimensiunilor tumorilor de sân în stadiul III, după chimioterapie neoadjuvantă, precum și rata de recidivă locală și de supraviețuire la 5 ani post chirurgie conservatoare și mastectomie.

	Studiul nostru (nr. total cazuri 90)		Studiul 14.5 (nr total cazuri 449)	
	43 caz.-BCT	47 caz.-mastectomie	98 caz.-BCT	341 caz.-mastectomie
Chimioterapie neoadjuvantă	da	da	da	da
Reducerea dimensiunilor tumorii după chimioterapie neoadjuvantă	-39,5% din cazuri reducerea tumorii cu 1,5cm -60,5% din cazuri reducerea tumorii cu 1cm.	-----	-87,2% reducerea tumorii cu 3 cm	-----
Rata de recidivă locală și la distanță, la 5 ani postoperator	7%	8%	11,2%	13,4%
Rata de supraviețuire la 5 ani	100%	100%	81,2%	82%

3.Tratamentul chirurgical conservator al sânului a avut un impact negativ mult mai mic asupra psihicului pacientelor, cât și asupra aspectului fizic al acestora, lucru care a fost evidențiat atât de pacientele din lotul nostru cât și de pacientele din studiile mentionate mai sus, făcându-le mult mai ușor să se integreze în mediul socio–profesional din care au provenit și de asemenea redându-le încrederea în aspectul fizic, care nu este mutilat. Viața sexuală a acestor paciente a fost de asemenea cât mai apropiată de normal.

4.Tratamentul chirurgical conservator și-a dovedit eficacitatea, atât din punct de vedere statistic, cât și din punct de vedere practic, față de mastectomia totală, lucru exprimat prin numărul mic de complicații imediate și tardive apărute post operator, în lotul studiat, aceiași parametrii fiind atinși și în cazul studiilor mentionate mai sus.

5.De asemenea tratamentul chirurgical conservator și-a dovedit eficacitatea, tot statistic și practic, prin numărul mic de recidive tumorale locale și la distanță, la 5 până la 10 ani post operator, adică 7% din totalul cazurilor din lotul A, comparativ cu tratamentul chirurgical clasic, adică 8% din totalul cazurilor din lotul B, precum și prin rata de supraviețuire la 5 până la 10 ani post operator, care a fost de 100% pe ambele loturi supus studiului. Studiul nostru arată o rată de recidivă locală de 4,65% și o rată de recidivă la distanță de 2,35% în cazul chirurgiei conservatoare a sânului. Astfel în studiile internaționale s-a observat o rată recidivă locală în cazul chirurgiei conservatoare de 0%, iar rata de recidivă la distanță a fost de 12%. (Studiul 14.3 San Antonio cancer Virtual Symposium – 2020). De asemenea alt studiu arată o rată de recidivă locală a tumorii la 5 ani postoperator de 11,2%, iar rata de supraviețuire la 5 ani postoperator de 81,2%, tot după chirurgie conservatoare a sânului. (Studiul 14.5 – Clinical Science – martie 2017). Alt studiu arată o rată de supraviețuire la 5 ani în cancerul de sân std III, post chirurgie conservatoare a sânului de 87,1%, față de 69% în cazul mastectomiei. (Studiul 14.6 india 2006-2008). Rezultatele sunt comparabile cu rezultatele studiilor prezentate, astfel că, tratamentul chirurgical conservator al sânului devine o metodă fezabilă de tratament în stadiul IIIA de cancer.

Tabelul 45. Rezultatele obținute de studiul nostru Vs. rezultate obținute de alte studii (Studiul 14.4, 14.5,14.6), în ceea ce privește rata de recidivă localăși la distanță și rata de supraviețuire la 5 ani post chirurgie conservatoare și mastectomie, în cancerul de sân stadiul III.

	Studiul nostru		Studiul 14.4		Studiul 14.5		Studiul 14.6	
	BCS	Mastect	BCS	Mastect	BCS	Mastect	BCS	Mastect
Rata de recidivă locală și la distanță la 5 ani postop.	7%	8%	12%	14,5%	11,2%	13,4%	-----	-----
Rata de supraviețuire la 5 ani postop.	100%	100%	96,16%	98,6%	81,2%	82%	87,1%	69%

6.Tratamentul chirurgical conservator al sânului, aplicat în stadiul IIIA de boală, conform studiului și asociat cu radioterapia și chimioterapie neoadjuvantă, conform studiilor internaționale menționate și conform Ghidurilor ESMO de tratament, este o metodă de tratament demnă de urmat, în defavoarea chirurgiei mutilante a sânului, având rezultate oncologice și estetice bune, dacă pacienta raspunde bine la terapia neoadjuvantă. Acest lucru a fost evident în studiul nostru prin micșorarea dimensiunilor tumorilor de sân cu 1 până la 1,5 cm, după terapia sistemică neoadjuvantă. Același rezultat de micșorare a dimensiunilor tumorilor de sân în stadiul III, a fost evidențiată și de studiile internaționale menționate, care au arătat o reducere a dimensiunilor tumorilor de sân de pana la 3 cm, în urma aplicării terapiei sistemice neoadjuvante. Si din acest punct de vedere chirurgia conservatoare a sânului devine fezabilă pentru utilizarea în stadiul III de cancer de sân. (Studiul 14.1 China 2017, Studiul 14.5 Clinical science martie 2017, Studiul 14.8 – Meta analysis 2000-2015).

7.Supravegherea riguroasă a pacientelor operate prin chirurgie conservatoare, trebuie făcută periodic, prin examinare clinică, paraclinică și prin analiza markerilor tumorali.

8.Costurile pentru reintegrarea socio profesională a pacientelor, a fost mult mai mic la pacientele care au suferit intervenții chirurgicale conservatoare, spre deosebire de cele la care s-a făcut amputația de sân, unde postoperator, a fost nevoie de cheltuieli suplimentare, pentru internări în secțiile de specialitate (chirurgie plastică și reconstructivă) pentru tratament de reconstrucție a sânului, toate acestea prelungind perioada de convalescență a pacientelor și împiedicând astfel reîntoarcerea acestora rapidă la viața normală.

9.Rezultatele obținute în cadrul studiului efectuat, se încadrează în standardele obținute de studiile menționate mai sus, arătând eficacitatea tratamentului chirurgical conservator, la pacientele în stadiul IIIA de cancer de sân, care au fost supuse tratamentului neoadjuvant radio și chimioterapic, la care au răspuns satisfăcător.

10.De asemenea și ghidurile ESMO de tratament susțin ideea efectuării de radio, chimioterapie neoadjuvantă, la pacientele cu cancer de sân în stadiul III, cu scopul de a reduce dimensiunea formațiunii tumorale, ulterior pacientele fiind supuse terapiei chirurgicale conservatoare sau mastectomiei.

4.2 Contribuții personale la studiul tratament chirurgical conservator al sânului:

1.Extinderea tratamentului conservator chirurgical la stadiul IIIA al bolii, cu tumora de dimensiuni cuprinsă între 5 și 7 cm, asociat cu limfadenectomie axilară homolaterală, precedat și urmat de radio, chimioterapie, trebuie avută în vedere, întrucât rezultatele studiului nostru, par a fi favorabile și se încadrează în limitele de eligibilitate ale studiilor menționate.

2.Criteriile de operabilitate prin chirurgie conservatoare, aduse de studiu sub formă de **scor de admisie** pentru chirurgie conservatoare a cazurilor cu tumori de sân în stadiul IIIA de boală, încercăm să le implementăm ca metodă de screening, pentru aplicarea chirurgiei conservatoare, în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, acesta reprezentând **originalitatea și noutatea** în domeniu. Aceste criterii includ, pe lângă criteriile deja cunoscute de aplicabilitate a chirurgiei conservatoare, pentru stadiile I și II de boală și o serie de criterii noi, introduse în acest scor. Criteriile noi sunt reprezentate de volumul tumorii raportat la volumul sânului, de tipul de mutație pe genele BRCA1 și BRCA2, gradingul tumoral, starea HER 2 a tumorii și fenotipul acesteia. Ele au fost detaliate mai sus, la descrierea scorului de admisie. Dacă pe viitor, prin continuarea studiilor în această direcție, se dovedește că acest scor de admisie este eficient în aplicarea chirurgiei conservatoare, la cazurile cu cancer de sân în stadiul IIIA, sper ca el să fie aplicat la scară largă, de către toți chirurgii.

3.Toate ipotezele de lucru formulate și analizate în cadrul studiului tratament chirurgical conservator al sânului, au arăta că, atât din punct de vedere statistic cât și din punct de vedere practic, în cazul pacientelor din cele două loturi studiate, supuse intervențiilor chirurgicale conservatoare și clasice, tratamentul chirurgical conservator are rezultate mai eficiente sau cel puțin la fel de eficiente ca și chirurgia clasică. Rezultatele arată eficacitatea chirurgiei conservatoare în cancerul de sân std IIIA, față de chirurgia clasică a sânului, încadrându-se astfel în rata de succes a rezultatelor obținute în toate studiile menționate mai sus. Acest lucru ne face să ne gândim că viitorul chirurgiei în stadiul IIIA de cancer de sân, la paciente atent selecționate, este chirurgia conservatoare.

4.3 Concluzii generale la studiul genetic:

1.Testarea genetică trebuie să devină și la noi în țara o parte integrantă și obligatorie a diagnosticului și tratamentului cancerului de sân.

2.La noi în țară, datorită costurilor ridicate, testele genetice, în managementul cancerului de sân, în familiile cu încărcare genetică, nu sunt frecvent utilizate, dar acest lucru s-ar putea îmbunătăți prin reducerea costurilor și printr-o creștere a gradului de conștientizare a pacientelor în ceea ce privește consilierea genetică.

3.Studiile genetice efectuate pacientelor cu risc genetic și încărcare familială mare în ceea ce privește cancerul de sân, ar putea duce la scăderea numărului de decese prin cancerul de sân, putându-se aplica tratamente chirurgicale complexe acestor paciente, cu rezultate favorabile postoperator, în ceea ce privește supraviețuirea și rata de recidivă locală și la distanță, pe o perioadă de 5 până la 10 ani postoperator.

4.Cele două tipuri de testări genetice cu panelul pentru BRCA1/2 și cu panelul multigenic, se completează una pe alta.

4.4 Contribuții personale la studiul genetic:

1.Prin efectuarea profilului genetic al pacientelor din lotul studiat, s-a putut stabili riscul genetic și încărcarea familială legată de cancerul de sân a acestora, lucru util pentru a putea demonstra dacă tratamentele chirurgicale aplicate acestor paciente sunt eficiente pe termen lung.

2.S-au luat în discuție două tipuri de tratament chirurgical la aceste paciente și anume tratamentul chirurgical clasic, reprezentat de mastectomie totală unilaterală cu limfadenectomie axilară unilaterală și tratament chirurgical complex, reprezentat de mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie totală bilaterală cu sau fără ovariectomie.

3.Studiul a arătat că la pacientele cu risc genetic crescut pentru cancerul de sân și cu încărcare familială mare, care au fost supuse chirurgiei clasice (mastectomie totală unilaterală cu limfadenectomie axilară unilaterală), rata de recidivă locală și la distanță postoperator la 5 și 10 ani este de 48,57 %, cu o calitate a vieții precară, influențată de reintervenții chirurgicale și multiple tratamente oncologice. Tot la acest grup de paciente rata de deces a fost de 22,86%, după tratament chirurgical clasic. Din această categorie de paciente doar 28,58% au avut o evoluție postoperatorie favorabilă, fără recidive locale și la distanță, pe o perioadă de 5 până la 10 ani postoperator.

4.Studiul a arătat că pacientele cu risc genetic crescut pentru cancerul de sân și cu încărcare familială mare, supuse chirurgiei complexe (mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie totală bilaterală, cu sau fără ovariectomie), au avut o evoluție favorabilă postoperatorie, la aceste paciente rata de supraviețuire, fără metastaze locale și la distanță, pe o perioadă de 5 până la 10 ani, a fost de 100%. Rata de deces la această categorie de paciente a fost 0%. În această situație vorbim și de o calitate a vieții mult superioară, neinfluențată de multiplele reintervenții chirurgicale și de schimbarea tratamentelor chimio- și radioterapice postoperator.

5.În această situație putem vorbi de o influență a studiilor genetice asupra evoluției cancerului de sân, prin tipul de tratament chirurgical aplicat, prin calitatea vieții pacientelor postoperator, precum și prin rata de supraviețuire totală.

6. Din cauza componentei genetice, în cazurile testate genetic, cu risc foarte mare de recidivă locală și la distanță, sau de metastaze oculte, mortale, am abordat cancerul de sân, indiferent de stadiu, printr-o operație largă (mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie axilară bilaterală cu sau fără ovariectomie bilaterală), rezultatele fiind favorabile în ceea ce privește supraviețuirea la 5 și 10 ani, fără metastaze locale sau la distanță.

7. Deși concepția actuală în ceea ce privește chirurgia cancerului de sân este de a face o abordare minimă a tumorii mamare, prin chirurgie conservatoare, la cazurile cu încărcare familială mare și cu risc genetic crescut pentru cancer de sân, intervenția chirurgicală extinsă, asociată și cu ovariectomie bilaterală și-a dovedit eficiența terapeutică, printr-o supraviețuire la 5 și 10 ani post operator de 100% și printr-o mortalitate, la 5 și 10 ani post operator egală cu zero.

4.5 Concluzii generale la studiul hormonal:

1. În ceea ce privește parametrii de tip vârstă, instalarea menstruației, instalarea menopauzei, folosirea contraceptivelor orale, prezența sau nu a nașterilor și alăptarea, precum și obezitatea, la pacientele din lotul studiat, rezultatele studiului s-au încadrat în parametrii deja cunoscuți, ai studiilor efectuate anterior.

2. Cea mai mare parte a cazurilor din lotul studiat, se încadrează în cel mai frecvent tip de cancer de sân, estrogen - receptor pozitiv. Astfel 60 de cazuri, (adică 67%) din lotul studiat, au receptor estrogen pozitiv, lucru care arată că dezvoltarea cancerului de sân în această situație se face sub influență hormonală.

3. De asemenea acest studiu a fost util pentru că a putut identifica și cancerurile de sân HER 2+ și HER 2-, în studiul nostru predominând cancerurile HER2-, 50 de cazuri, (adică 56%) încadrându-se astfel în standardele actuale. Din punct de vedere al agresivității acestor forme de cancer, cele HER 2-, au o agresivitate mai mică comparativ cu cele HER 2+, ceea ce face ca prognosticul acestor forme să fie mai bun, iar recidivele să fie mai puțin frecvente la aceste cazuri.

4. Acest studiu hormonal are o importanță deosebită în ceea ce privește conduita terapeutică ce trebuie urmată la aceste paciente, pentru a prevenii recidivele și pentru un prognostic de supraviețuire la 5 și 10 ani postoperator eficient. Astfel s-a avut în vedere tratamentul chirurgical complex, care a fost aplicat unei anumite părți din pacientele din lotul studiat, constând din mastectomie totală bilaterală, cu ovariectomie bilaterală, la care postoperator s-a încercat și asocierea de chimioterapie, pentru prevenția recidivelor. Ne-am confruntat și cu respingerea acestui tip de tratament chirurgical complex, motiv pentru care o altă parte din paciente din lotul studiat, au beneficiat de tratament chirurgical clasic, mastectomie totală unilaterală, urmat de chimio- și hormonoterapie. Astfel s-a putut aprecia eficacitatea fiecărui tip de tratament în parte, pe cele două loturi de paciente, cu risc hormonal crescut pentru cancerul de sân.

4.6 Contribuții personale la studiul hormonal:

Din totalul de 90 de paciente supuse studiului hormonal, am ales doar pacientele cu risc hormonal crescut pentru cancerul de sân, adică doar 58 de paciente cu ER+/PR+, indiferent de starea HER 2 a celulelor canceroase. Aceste paciente au fost împărțite în două loturi, și le-a fost efectuat tratament chirurgical, constând din chirurgie complexă, (mastectomie totală bilaterală, cu limfadenectomie axilară bilaterală și ovariectomie bilaterală), sau chirurgie clasică (mastectomie totală unilaterală, cu limfadenectomie totală unilaterală), la care s-a adăugat hormonoterapie și chimioterapie postoperatorie. De menționat că opțiunea terapeutică chirurgicală a fost aleasă de fiecare pacientă, după ce în prealabil s-au discutat toate modalitățile de tratament chirurgical cu acestea. De asemenea tratamentul chirurgical complex în cancerul de sân asociat cu ovariectomie, a fost în concordanță cu ghidurile ESMO de tratament pentru fiecărui caz în parte, în ceea ce privește profilul hormonal al acestor bolnave.

1. Tratamentul chirurgical complex, la pacientele din lotul B, cu risc hormonal crescut pentru cancerul de sân, constând în mastectomie totală bilaterală, cu limfadenectomie totală bilaterală și asociată cu ovariectomie bilaterală, și-a dovedit superioritatea în ceea ce privește metastazele locale și la distanță, la 5 și 10 ani postoperator, față de tratamentul chirurgical clasic, la pacientele din lotul A, constând din mastectomie totală unilaterală și limfadenectomie axilară unilaterală. Astfel rata de recidive locale și la distanță în lotul B a fost de 15,38% (adică 4 cazuri), față de lotul A unde a fost de 40,62% (adică 13 cazuri).

2. Calitatea vieții pacientelor cu risc hormonal crescut, supuse tratamentului chirurgical complex, a fost superioară față de calitatea vieții pacientelor cu risc hormonal crescut, supuse tratamentului chirurgical clasic, pe o perioadă de 5 până la 10 ani postoperator, la acestea din urmă fiind necesare reintervenții chirurgicale suplimentare, pentru metastaze și recidive locale sau la distanță. Aici se pastrează același procent pentru lotul B 15,38% iar pentru lotul A 40,62%.

3. Tot la această categorie de paciente am putut constata o rată de deces de 3,85% (adică 1 caz), în lotul B, la 5 și 10 ani după aplicarea tratamentului chirurgical complex, față de o rată de deces de 21,88% (adică 7 cazuri) în lotul A, la 5 și 10 ani după aplicarea tratamentului chirurgical clasic. Și în această situație, cu toate că încercăm să practicăm un tratament chirurgical minim invaziv pentru cancerul de sân, sunt situații în practica medicală, în care eficacitatea unui tratament chirurgical depinde de gradul de agresivitate al acestuia, pentru ca evoluția ulterioară a bolnavelor să fie satisfăcătoare.

5. CONCLUZII FINALE

1.Referitor la contribuțiile personale legate de aceste cercetări am extins studiul, la tratamentul chirurgical conservator al sânului, în cancerul de sân și la paciente care au avut tumori încadrate în stadiul IIIA, unde dimensiunea tumorii a fost între 5 și 7 cm, iar rezultatele la aproximativ 5 și 10 ani post operator, au fost favorabile. Aceste rezultate au fost certificate prin controale periodice ale pacientelor la medicul oncolog, la care s-au asociat analize de laborator și investigații imagistice, CT toraco abdominal, ecografii mamare și mamografii, care nu au arătat recidive tumorale sau metastaze la distanță, pe parcursul acestui interval de timp în care pacientele au fost urmărit. Studiile menționate arată o supraviețuire la 5 ani, la pacientele în stadiul II și III de cancer de sân, supuse chirurgiei conservatoare asociată cu radioterapie adjuvantă de 94%, față de 83 % pentru cazurile supuse mastectomiei totale. (Studiul 14.2- Canada Alberta, 2015) sau supraviețuire la 5 ani în stadiul III, după chirurgie conservatoare 87,1% și 69% după mastectomie (studiul 14.6 New Dahli – 2009). (Studiul 14.7 international journal of surgery, Vol 4, Issue 2, 2006) Studiul nostru se încadrează în rezultatele studiilor internaționale, astfel că rata de supraviețuire la 5 ani și la 10 ani post operator a fost de 100% pentru ambele loturi.

2. Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru, se încadrează în standardele obținute de studiile menționate in partea generală a tezei, arătând eficacitatea tratamentului chirurgical conservator, la pacientele în stadiul IIIA de cancer de sân, care au fost supuse tratamentului neoadjuvant radio și chimioterapic, la care au răspuns satisfăcător. Studiile menționate arată că după utilizarea chimioterapiei neoadjuvată, care a fost considerată standardul de tratament pentru cancerul local avansat,(aici fiind inclus și stadiul IIIA), s-a obținut o regresie a formațiunii tumorale crescând astfel rata de conservare a sânului, prin aplicarea chirurgiei conservatoare la aceste cazuri. (Studiul 14.1 china Shanghai-2017). , (studiul 14.8 China Meta analysis 2015). Studiul nostru a arătat o regresie a formațiunii tumorale după tratament neoadjuvant chimioterapic de 1 cm și de 1,5 cm când s-a practicat radio și chimioterapie neoadjuvantă. De asemenea ne încadrăm în standardele studiilor internaționale, pentru fezabilitatea chirurgiei conservatoare asociată cu chimio și radioterapia neoadjuvantă pentru stadiul IIIA de cancer de sân.

3.De asemenea și ghidurile ESMO susțin ideea efectuării de radio-, chimioterapie neoadjuvantă, la pacientele cu cancer de sân în stadiul III, după care, pacientele sunt supuse terapiei chirurgicale conservatoare, cu rezultate postoperatorii favorabile și cu o calitate bună a vieții. Vezi ghid ESMO de tratament pentru stadiul IIB –III de cancer de sân.

4.Criteriile de operabilitate prin chirurgie conservatoare, aduse de studiul, sub formă de **scor de admisie** pentru chirurgie conservatoare, a cazurilor cu tumori de sân în stadiul IIIA de boală, încercăm să le implementăm ca metodă de acceptare, pentru aplicarea chirurgiei conservatoare, în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, pentru această categorie de paciente și reprezintă o noutate în domeniu.

Aceste criterii includ, pe lângă criteriile deja cunoscute de aplicabilitate a chirurgiei conservatoare, pentru stadiile I și II boală și o serie de criterii noi, introduse în acest scor. Aceste noi criterii sunt reprezentate de volumul tumorii raportat la volumul sânului, de tipul de mutație pe genele BRCA1 și BRCA2, gradingul tumoral, starea HER 2 a tumorii și fenotipul acesteia.

Aceste criterii au fost detaliate mai sus, la descrierea scorului de admisie. Dacă pe viitor, prin continuarea studiilor în această direcție, se dovedește că acest scor de admisie este eficient în aplicarea chirurgiei conservatoare, la cazurile cu cancer de sân în stadiul IIIA, sper ca el să fie aplicat la scară largă, de către toți chirurgii. Criteriile de operabilitate pentru chirurgia conservatoare în stadiul III de boală sunt reprezentate de criteriile de operabilitate ale chirurgiei conservatoare pentru stadiul I și II de cancer de sân, la care au fost adăugate noi criterii conform studiului 14.4.

pentru stadiul IIIA de cancer de sân, prezentat în studiul nostru, este o sinteză a acestor criterii la care am adăugat și alte criterii noi.

5.Toate ipotezele de lucru formulate și analizate în cadrul studiului tratament chirurgical conservator al sânului, au arăta că, atât din punct de vedere statistic cât și din punct de vedere practic, în cazul pacientelor din cele două loturi studiate, supuse intervențiilor chirurgicale conservatoare și clasice, tratamentul chirurgical conservator are rezultate mai eficiente sau cel puțin la fel de eficiente ca și chirurgia clasică. Acest lucru ne face să ne gândim că viitorul chirurgiei și în stadiul IIIA de cancer de sân, la paciente atent selecționate, este chirurgia conservatoare. Același lucru reiese și din rezultatele studiilor internaționale efectuate, adică eficiența chirurgiei conservatoare în fața chirurgiei clasice, la cazurile în stadiul III de cancer de sân, asociată cu tratamente sistemice neoadjuvante și adjuvante. (Studiile 14.1-14.9 prezentate mai sus.)

6.Prin efectuarea profilului genetic al pacientelor din lotul studiat și din anamneză, s-a putut stabili riscul genetic și încărcarea familială legată de cancerul de sân a acestora, lucru util pentru a putea demonstra dacă tratamentele chirurgicale aplicate acestor paciente sunt eficiente pe termen lung.

7.S-au luat în discuție două tipuri de tratament chirurgical la aceste paciente după efectuarea profilului genetic de risc și anume tratamentul chirurgical clasic, reprezentat de mastectomie totală unilaterală cu limfadenectomie axilară unilaterală și tratament chirurgical complex, reprezentat de mastectomie totală bilaterală cu limfadenectomie totală bilaterală cu sau fără ovariectomie.

8.În această situație putem vorbi de o influență a studiilor genetice asupra evoluției cancerului de sân, prin tipul de tratament chirurgical aplicat, prin calitatea vieții pacientelor postoperator, precum și prin rata de supraviețuire totală.

9. Deși concepția actuală în ceea ce privește chirurgia cancerului de sân este de a face o abordare minimă a tumorii mamare, prin chirurgie conservatoare, la cazurile cu încărcare familială mare și cu risc genetic crescut pentru cancer de sân, intervenția chirurgicală extinsă, asociată și cu ovariectomie bilaterală și-a dovedit eficiența terapeutică, printr-o supraviețuire la 5 și 10 ani post operator de 100% și printr-o mortalitate, de asemenea la 5 și 10 ani post operator egală cu zero.

10. Legat de studiul hormonal, s-a efectuat și profilul hormonal al pacientelor cu cancer de sân și s-a încercat să se arate dacă studiile hormonale pot influența evoluția cancerului de sân, în ceea ce privește tratamentul chirurgical aplicat acestor paciente. De asemenea tratamentul chirurgical complex, și-a dovedit eficacitatea pe termen lung, față de tratamentul chirurgical clasic.

11. Rata de supraviețuirea la 5 și 10 ani după intervenția chirurgicală complexă, la pacientele cu risc hormonal crescut, precum și rata de recidivă locală și la distanță postoperator, au fost mult superioare ca și eficiență, 15,38% (adică 4 cazuri), față de rata de recidivă locală și la distanță, după intervenția chirurgicală clasică la aceste paciente, 40,62% (adică 13 cazuri).

12. Rata de deces la pacientele cu risc hormonal crescut, operate prin chirurgie complexă, a fost mult mai mică 3,85% (adică 1 caz), față de rata de deces a pacientelor operate prin chirurgie clasică 21,88% (adică 7 cazuri)..

BIBLIOGRAFIE:

- Abdel-Bary N, El-Kased AF, Aiad HAZ, *Does neoadjuvant chemotherapy increase breast conservation in operable breast cancer: an Egyptian experience* (2009) *Ecancer* 3 ,104.
- Abraham P, *Atlasul corpului uman*, Editura Corint, 2013, p 95-98
- Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. *ESMO Guidelines Working Group*. *Ann Oncol*.2011;22(Suppl 6): vi12-24.
- Ali R, Dawson S.J. , *Breast Cancer Resources* 2011; 13:1-15
- Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. *Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer*. *JAMA Surg*. 2014.234-343
- Agur A.M.R., Dellay F.A, *Grant -Atlas de anatomie*, Ediția a 14 a, Editura All, 2018, p345-348
- Alm El-Din MA, Taghian AG *Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer*. *Semin Radiat Oncol*(2009) 19:229-235
- Amin MB, Edge S, Green F, Byrd DR, Brookland RK, et al, *AJCC Cancer Staging Manual*, Eight edition, Spring, 2017;807-855.
- Amir E., Freedman O.C., Seruga B., et al. – *Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models*. *J. Natl. Cancer Inst*. 102 (10): 680 -91, 2010.
- Angelescu Nicolae – *Tratat de Patologie Chirurgicala*, vol 1 Ed. Medicala 2003
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S. *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(6):497-506
- Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D et al. „*Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations*. (2018). *Cell* 173: 371-385. doi: 10.1016.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial*. *J Clinical Oncology*. 2007; Aug 1 ;25(22); 3259-65.
- Bălescu A, Grigorescu G, *Managementul psihiatric și psihologic în cancerul de sân*, Ed. Farma Medic, 2009, 110-114
- Berg WA, Birdwell RL. *Diagnostic Imaging. Breast*. Salt Lake City, UT: Amirsys; 2006
- Berrington de Gonzalez A. „*Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults*”. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (23): 2211-9.
- Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. *Analysis of Local and Regional Recurrences in Breast Cancer after conservative surgery*. *Annals of Oncology*. 2010; 21; 723-728.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.

- Breasted JH** *The Edwin Smith surgical papyrus*. The University of Chicago Press, Chicago, Ill. (1930)
- Brunicardi F. C et al**, *Schwartz. Principiile chirurgiei*, Editura All, 2019
- Burcos T, Popa E, Zodieru I, Bordea A, Voiculescu S, Angelescu N.** *The place of conservative surgery in the complex oncologic treatment of breast cancer*. *Chirurgia(Bucur)*. 2003 Mar-Apr; 98(2):109-118.
- Cardoso, F., et al.** "4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, (2018). doi.org/10.1093/annonc/mdy192 for Medical Oncology.
- Cavanagh H, Rogers KM.** *The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2015; 13(1):16.
- Cefaro A.G, Genovesi D, Perez A.C.** – *Delineating Organs at Risk in Radiation Therapy*. Springer, Milano, Italy. 2013
- Chapman D.J, Nahum A.E.** – *Radiotherapy Treatment Planing: Linear Qudratic Radiobiology*. CRC Press. 2015: 100-110
- 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
- Chen WZ, Shen JF, Zhou Y, Chen XY, Liu MY, Liu ZL,** *Clinical characteristics and risk factors for developing bone metastases in patients with breast cancer*. *Sci Rep* 2017;7;11145
- Chiru Roxana Mihaela, Moraru Bujor,** *Cancerul de san o perspectiva genetica, Practica Medicala, Vol II, Nr 4(28), an 2012*
- Christiansen P, Carstensen S L, Ejlersen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A,** *Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)*, publicat în ianuarie 2018 în *Acta Oncologica Stockholm, Sweden* 57(1):19-25.
- Chustecka Z.** *Ultrasound Added to Mammography Finds More Breast Cancer*. *JAMA* 2008; 299:2151-2163.
- Ciftlik A.T., Lehr H.-A., Gijs M.A.M.,** *Microfluidic processor allows rapid HER2 immunohistochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+) read-outs*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (2013) 5363–5368,
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al:** *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive 78 P A G primary breast cancer*. First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439. D
- Clarke CA, Keegan TH, Yang J, et al.** *Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover*. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(14):1094–1101.
- Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al.** *Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V*. *J Clin Oncol* 2016; 34:927
- Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Stefansson OA, et al.** *Obesity and menopause modify the epigenomic profile of breast cancer*. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(7):351-363. doi:10.1530/ERC-16-0565.

Daly M.B., Pilarski R., Axilbund J.E., Berry M., Buys S.S., Crawford B., et al. *Genetic/ Familial High risk Assessment: Breast and Ovarian*, Version 2.2015. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2016;14(2):15362 (Daly MB,et al,2015)

Darby S, McGale P et al. *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*. Lancet 2011; 378: 1707–1716.

Davies C, Godwin J, Gray R, et al. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)** *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of 44 adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials*. Lancet. 2011;378:771– 784.

Dawood S, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(1):92-8.

DeVita V.T,Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS., *Cancer, principles and practice of oncology*, 11th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2018, 1457-1500.

Destounis S. *The Role of MRI and "Second-Look" Ultrasound for Evaluation of Breast Cancer*. Appl Radiol. 2006;35(10):10-20.

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet Oncol 2014; 15:1303–1310.

Dupouy D.G., Ciftlik A.T., Fiche M., Heintze D., Bisig B., Leval L.d., Gijs M.A.M., *Continuous quantification of HER2 expression by microfluidic precision immunofluorescence estimates HER2 gene amplification in breast cancer*, Sci Rep 6 (2016), 245–248

Easton, DF, Pharoah, PD, Antoniou, AC. *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. N Engl J Med. 2015;372(23):2243–57.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010;525-560

Eisen A, Messersmith H, Franek J, et al. **Breast Cancer Disease Site Group**. *Adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early stage invasive breast cancer*. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Jul 6. Program in Evidence-based Care Evidencebased Series No.:1-9.

El-Ibiary SY, Hardman JL. *Contraception*. In Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo JJ. *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition*:. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams&Wilkins;2013. P. 1066- 1090.

Epstein AH, Connally JL, Gelman R, et al. *The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar-to those following mastectomy*. Int. J Radiat Oncol Biol. 2009 ; 17;755-760.

Ewald IP, Ribeiro Izetti PL, Plamero EI, Cossio SL, Giuliani R, Ashton-Prolla P. *Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA 2: a literature review*. In *Genetics and Molecular Biology*, 2009, 32, 3: 437-446

Fabrice Buschini, Serge Moscovici, *Metodologia științelor socio-umane*, Ed. Polirom, Iași, 2007

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

Field, A. *Discovering statistics using SPSS for Windows: advanced techniques for the beginner*, London: Sage. Chapter 6.- 2005

Fisher S. 1, H. Gao¹, Y. Yasui¹, K. Dabbs² & M. Winget, *Survival in stage I–III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system*. efectuat în Departamentul de Chirurgie al Universității din Alberta – Canada în colaborare cu Institutul de Sanatate Publica din Alberta si cu Departamentul de Medicina al Universitatii Stanford USA și publicat în *Annals of Oncology* in 24 martie 2015

Foged N.T., Brüggmann A., Jørgensen J.T., *The HER2 CISH pharmDx™ Kit in the assessment of breast cancer patients for anti-HER2 treatment*, *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 13(2013) 233–242

Foxhall LE, Radrigner MA, *Advances in cancer survivorship management*, Spring, 2015; 57-69

Freire G, Carrara A, Scapulatempo C, Abrahão-Machado LF, Brentani João MM; *Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up* - *CLINICAL SCIENCE - Clinics* 72 (3) - Mar 2017 .

Green F L, Amin Mb, Edge S B, *Manualul AJCC de stadializare a cancerului*, ediția a-opt-a, tradusă în limba română de Grigorescu A și Constantinoiu S, editura Springer, 2018, p 563-565

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S. *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol.* 2013;14:297–305

Gaudet M.M., Gapstur S.M., Sun J., et al. *Oophorectomy and hysterectomy and cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1247–55.

Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T et al. *Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review*. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 1131–1139.

Gentilini O, Veronesi U. *Sentinel lymph node biopsy in abandoning early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology Milan*. *Breast*, 2012 21 (5)

Georgescu I. – *Chirurgie Generală – Curs universitar*. Editura Universitară Carol Davila, Bucuresti . 2019

Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.

Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO et al. *Breast cancer, version 3.2018*. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(2): 118-126.

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al, *Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer*. *J Clin Oncol* 21,(2003), 3357–3365

Golshan M, Loibl S, . Wong S M, et al; *Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer- Surgical Results From the Brightness Randomized Clinical Trial*, *JAMA Surg.* 2020; 155(3): e195410doi: 10.1001/jamasurg.

Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N: *Postoperative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast* (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, Nov 21,11:CD000563.

Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. *NCCN guidelines insights: breast cancer*, version 1.20 J 7. J Natl Compr Cane Netw. 2017;15(4):433-451.

Grant LA, Griffin N, *Grainer and Allison's Diagnostic Radiology Essentials*, ElsevierBooks, 2018;795-823.

Guyton & Hall *Tratat de fiziologie a omului*, Editura Medicala Callisto, 2019, p 1066- 1070

Gunderson L.L, Tepper J.E. *Clinical Radiation Oncology, Fourth Edition*, Elsevir. 2015, Part G, 1330-1430

Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. *BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer*. *Cancer* 2009;115(10):2222-2233.

Halsted WS *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894*. *Ann Surg* 20 ,(1894), 497-455

Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4

Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty KL, Badve S, et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer*. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-22.

Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. *Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A RegistryBased Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008*. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3836.

Haskin P, Coyle C. – *Radiotherapy Practice – Brachytherapy, Second Edition* -Oxford University Press, Oxford, United Kingdom. 2011: 245-256

Haydereglu A, Ozygit G. *Principles and practice of modern radiotherapy tehniques in breast cancer*. Springer, New York, NY, United states. 2013:180-199

Hayes, A. F. - *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach, 2nd ed.*; Guilford Publications: New York, NY, USA, 2017

Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S. *Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:860-866.

Heywang-Koebrunner SH, Schreer I and Barter S *Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures*, 3rd edition. Thieme. ISBN: 978-3131028938. (2014)

Huber D., Autebert J., Kaigala G.V., *Microfluorescence in situ hybridizati (μFISH)for spatially multiplexed analysis of a cell monolayer*, *Biomed. Microdevices*,18(2016) 40,

Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. *Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status*. *Cancer* 2013; 119:1402.

Ilieș R, Cătană A, Bolba Morar G, Orodan A. *Hereditary breast cancer and the need for improvement of screening*. *Palestrica of the third millennium – Civilization and sport* 2018; 19(4): 242-244.

Jackisch C, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015*;Abstract PD5-01.

Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, et al. *Breast cancer adjuvant therapy: Time to consider its time dependent effects.* J Clin Oncol. 2011;29:2301–2304.

Jatoi I, Kaufmann M, Petit J.Y, *Atlas of Breast surgery*, editura Springer 2006, p.61–84

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T. And Thun, M. *Cancer Statistics*, 2008. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 58(2), pp.71–96. (2008).

Joiner M.C, Van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology, Fifth Edition.* CRC Press.2018: 210–212

Jones S, Holmes F, O’Shaughnessey J, et al. *Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735.* J Clin Oncol 2009;27:1177–1183.

Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peters JL, Horiot JC, Collin F, et al. – *Impact of pathological characteristics on local relaps after breast conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial.* J.Clin. Oncol. 2009; 27(30): 4939–47. Doi 10.1200/jco2008.21.5764

Jurgen D. *Grundlagen der Chemoterapie.* Springer, Vienna, Austria. 2012: 273–284

Kai Chen, MD^{1,2}, Fengxi Su, MD¹, and Lisa K. Jacobs, MD, *A Nomogram to Predict the Benefit of Radiation Therapy After Breast-Conserving Surgery in Elderly Patients with Stage I & ER-Negative, or Stage II/III Disease*, efectuat în colaborarea dintre Departamentul de Chirurgie și Oncologie al Institutului de Medicina Johns Hopkins din Baltimor și Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, People’s Republic of China, publicat în Annals of Surgical Oncology în data de 10 februarie 2015,

Kantor Olga, MD, MS¹, Gaurav Ajmani, MHS^{2,3}, Chi-Hsiung Wang, PhD⁴, Avisek Datta, MS⁴ and Katharine Yao, MD, FACS², *The Shifting Paradigm for Breast Cancer Surgery in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy*, efectuat la universitatea de medicina departamentul de chirurgie din Chicago, publicat în 10 noiembrie 2017 în Annals Surgical Oncology,

Kao K.-J., Tai C.-H., Chang W.-H., Yeh T.-S., Chen T.-C., Lee G.-B., *Fluorescence in situ hybridization (FISH) microfluidic platform for detection of HER2amplification in cancer cells, Biosens. Bioelectron.* 69 (2015) 272–279

Kaufmann M, v. Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L et al *International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations.* J Clin Oncol 21, (2003): 2600–260

Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS et al. *18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imagingtechniques.* Breast Cancer Res Treat 2012; 131: 117–126

Kim RS, Avivar-Valderas A, Estrada Y, et al. *Dormancy signatures and metastasis in estrogen receptor positive and negative breast cancer.* PLoS One. 2012;7:e35569.

Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. *Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women.* BMJ 2012; 344:e271

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. *Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* JAMA 2017; 317(23):2402–2416

- Lakhani SR.** *WHO Classification of Breast Tumours. Fourth Edition.* In: IARC WHO Classification of Tumours, Lyon: IARC Press, 2014, 203-231
- Lawrence P.F, O'Connell J.B, Smeds M.R,** *Essentials of General Surgery and Surgical Specialities,* editia a VI-a in limba romana de Octavian Cretu, Viorel Jinga si Viorel Scripcariu, editura Hipocrate, 2021, p 277- 292
- Li Y., Arellano. AR, Bare LA., Bender RA, Strom CM, Devlin JJ.** *A multigene test could cost-effectively help extend life expectancy for women at risk of hereditary breast cancer.* Value Health. 2017; 20(4):547–55.
- Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP.** *The natural history of hormone receptor-positive breast cancer.* Oncology (Williston Park) 2012;26:688–694, 696.
- Lindor N.M., McMaster M.L., Lindor C.J., et al.** – *Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes- second edition.* J. Natl. Cancer Inst. Monogr. (38): 1-93, 2008
- Link J, Waismann J, Link N, West J.** *Manual de supraviețuire în cancerul mamar- Romanian Edition.* Lifestyle. 2016.
- Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al.** *Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20-year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial.* Lancet Oncol 2012; 13(4):412-9.
- Loprizi C.L, Hartman C.L.** – *Cancerul Mamar. Clinica Mayo.* Corint 2019
- Love S, Lindsey K.** *Totul despre Sân. Biblia cancerului de sân- Vindecarea cancerului de sân.* Editura Semne. 2012
- Mac Bride MB, Neal L, Dilaveri CA, et al.** *Factors associated with surgical decision making in women with early-stage breast cancer: a literature review.* J Women's Health (2002). 2013;22(3):236–42
- Maerlot MG, Altman DG, Cameron DA, et al.** *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review.* British Journal of cancer 2013; 108: 2104- 2150
- Manjeet Chadha, Jason Portenoy, Susan K. Boolbol, Alyssa Gillego, and Louis B. Harrison,** *"Is There a Role for Postmastectomy Radiation Therapy in Ductal Carcinoma In Situ?,"* International Journal of Surgical Oncology, vol. 2012, Article ID 423520, 2012.
- Martensen RL** *Cancer: medical history and the framing of a disease.* J Am Med Assoc 271 : 1901
- McDermott.** *Tutorials in Radiotherapy Physics: Advance Topics with Problems and Solutions.* CRC Press. 2016: 193-200
- McLatchie G, Borley N, ChiKwe J, Smith F, McGovern P, Pereira B, Old O, Boursicot K, Sales D.** – *Oxford Handbook of Clinical Surgery and Oxford Assess and Progress: Clinical Surgery Pack.* Oxford University Press, United Kingdom. 2014
- McGale P, Taylor C, et al.** **EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)** *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.* Lancet 2014; 383:2127.

McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK et al. *Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2007) 68:1004–1009

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P. *Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Breast Cancer Research and Treatment 2011; 127(1):287–296.

Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, Pisani P, Forman D. *Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery*. Br J Cancer (2004) 90(7): 1343–1348

Miles R, Gullerud R, Lohse C et al. *Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age*. Ann Surg Oncol 2011; 19(4): 1153–1159.

Mogos D, Vilcea D, Vasile I, Ionescu M, Paun I, Teodorescu M, Tenovici Mihaela, Florescu M. *Chirurgia conservatoare a sanului -7 ani de experienta*. Chirurgia (Buc) 2003;98(3):225–235;

Montemaggi P, Trombetta M, Brady W. *Brachytherapy: An International Perspective*. Springer, Cham, Switzerland 2016: 100–300.

Moore L.K, Dalley A.F., Agur A.M.R- *Anatomie clinică. Fundamente și aplicații* – Editura Medicala Callisto-2012, p93–98

Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. *Society of Surgical Oncology- American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer*. J Clin Oncol 2014; 32: 1507–1515

Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ*. J Clin Oncol 2016;34:4040–4046.

Nandakumar A, Roselind FS, Sathishkumar K, Kumar D D V, Jain A, Sudarshan K L; *Decreased Survival With Mastectomy Vis-à-Vis Breast-Conserving Surgery in Stage II and III Breast Cancers: A Comparative Treatment Effectiveness Study*; National Centre for Disease Informatics and Research; P. Poonamalle Bapsy, Apollo Hospitals; Kumara Swamy, HealthCare Global–Bangalore Institute of Oncology; Elizabeth Vallikad, St John’s Medical College; Rudrapatna N. Visweswara, International Medical School–MS Ramaiah Medical College, Bangalore; Goura Kishor Rath, Institute Rotary Cancer Hospital, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi; Amal Chandra Katak, Dr B.B. Borooah Cancer

Navari M.R, Rapaport B.L, - *Greșurile și vătăturile induse de chimioterapie*. Farma Media 2018

Nemeth G, Kutting H. *Isodose Atlas for use in Radiotherapy*. Springer , Netherlands, Dordrecht. 2012: 114–116

Netter. *Atlas of Human Anatomy*, Sixth Edition. Elsevier. (2014).

NICULESCU, Cezar Th.; CÂRMACIU, Radu; VOICULESCU, Bogdan. *Anatomia și fiziologia omului*. București: Corint, 2009. 423 p. ISBN 978-973-135-429-3

Nieder C, Gaspar E.L. – *Decision tools for Radiation Oncology: Prognosis, Treatment, Response and Toxicity*. Springer, Berlin, Heidelberg, Germany. 2014: 220–300

Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al, *Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group.* Acta Oncol 2013; 52: 703–710.

Nishimura Y, Komaki R. – *Intensity–Modulated Radiation Therapy: Clinical Evidence and Tehniques.* Springer, Tokyo, Japan. 2015

Norum, J, Grindedal, EM, Heramb, C. *BRCA mutation carrier detection. A model- based cost-effectiveness analysis comparing the traditional family history approach and the testing of all patients with breast cancer.* ESMO Open. 2018;3(3):e000328.

Offersen V., et al. *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiotherapy and Oncology.* (2015). 112,(1), 3-10.

Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, Germain F, Speers C, Wai E, Holloway C, Kwan W, Kennecke H *Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy.* J Clin Oncol (2009) 27(1): 16–23.

Ozsoy A, Barca N, Akdal Dolek B, et al. *The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study.* Eur J Breast Heal. 2017;13(3):145- 149. doi:10.5152/tjbh.2017.3180.

Papilian V. – *Anatomia Omului – Splanhnologie Vol II.* Editia aXI a Revizuita Integral de Prof. Univ. Dr. Ion Albu Editura Bic All 2003/9

Parker S – *Corpul uman . Manual complet*– Editura Litera 2014, p. 120-125

Parmar V, Krishnamurthy A, Hawaldar R, Nadkarni M.S, Sarin R, Chinoy R, Nair R, Dinshaw K.A *Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer – Experience from a single centre;* International Journal of Surgery -Volume 4, Issue 2, 2006, Pages 106-114

Pawlicki T, Dunscombe B.P, Mundt A.J, Scalliet P. – *Quality and Saftey in Raditherapy.* Taylor &Francis Group. 2010

Peccatori F.A. ,Azim H.A. Jr., Orrechia R., et al. *Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi 160-vi170

Pederson H, Padia S, May M, Grobmyer S. *Managing patients at genetic risk of breast cancer.* Cleveland Clin J Med 2016; 83(3): 199-206.

Peer Christiansen, Stina Lyck Carstensen, Bent Ejlersen, Niels Kroman, Birgitte Offersen, Anne Bodilsen, *Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) ,* efectuat în Danemarca și publicat în ianuarie 2018 în Acta Oncologica Stockholm, Sweden 57(1):19-25

Petit JY, Veronesi U, Luini A, et al. *When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach.* Breast. 2005; 14;527-31.

Peter F, Lawrence M.D. *Essentials of General Surgery and Surgical Specialties,* Sixth Edition, Editura Wolters Kluwer Haelth, 2018, p 560- 576

Pollack Andrew „*A.M.A. Recognizes Obesity as a Disease*”. New York Times. Arhivat din original la 18 iunie 2013.

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM et al *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy*. Cancer 98 (2003): 697–702

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. *Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer*. New England Journal of Medicine 2015;373:317–327.

Pricop Mihai, Iordache Mihaela, R. Maxim, Simona Musca, *Tehnici de diagnostic și tratament chirurgical utilizate în patologia mamară*, Editura Institutul European – 2008

Radu I, Panuța A, Ioanid N et al. *Răspunsul complet la chimioterapia neoadjuvantă în cancerul mamar. Experiența Clinicii I Chirurgie Oncologică IRO Iași [Complete pathological response to chemotherapy in breast cancer. The experience of the 1st Surgical Oncology Clinic, Regional Institute of Oncology, Yassi]*. J Med Bucovina 2016; 2(3):1-3.

Rădulescu E, *Cancerul mamar și stilul de viață*, Ed. Viață și sănătate, 2008.

Răzeșu Virgil *Chirurgie generală – Vademecum pentru examene și concursuri* – Editura Răzeșu 2017, 48

Reis-Filho JS, Puztai L. *Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction*. Lancet. 2011;378:1812–1823.

Recht A, Come S, Henderson L et al. *The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer*. N Eng. J Med. 2016;334:1356- 1361.

Richard L. Drake; Wayne Vogl; Adam W. M. Mitchell; *Consultanța științifică pentru editia în limba română: Prof. Univ. Dr. Florin Mihail Filipoiu, Anatomia lui Gray pentru studenți*. Editia a patra, 2019, editura Elsevier, p 765- 769

Riet FG, Fayard F, Arriagada R, Santos MA, Bourgier C, Ferchiou M, Heymann S, Delalogue S, Mazouni C, Dunant A, Rivera S. *Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up*. Eur J Cancer. 2017 May;76:45-51.

Roochi Arora, Ghazaleh Kazemi, Graydon Lucas, *Mastectomy versus breast conserving surgery for the management of locally advanced breast cancer [abstract]*. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021;81(4 Suppl):Abstract nr PS1-57.

Rubin P, Costine L.S, Marks L.B. Alert – *Adverse Late Effect of Cancer Treatment: Volume 1: General Concepts and Specific Percepts*. Springer, Berlin – Heidelberg – Germany. 2013: 800- 850

Rubin P, Costine L.S, Marks L.B. Alert – *Adverse Late Effect of Cancer Treatment: Volume 2: General Concepts and Specific Percepts*. Springer, Berlin – Heidelberg – Germany. 2013: 428-435

Ryan Jaques, Sam Xu, Antonios Matsakas, *Evaluating transuzumab in the treatment of HER2 positive breast cancer*, Histo Histopathol. 2020 oct; 35 (10), Epub 2020 Apr 23.

Sabel M.S, *Essentials of breast Surgery*, editura Mosby Elsevier, 2009, p2-3

Saini KS, Taylor C, Ramirez AJ, Palmieri C, Gunnarsson U, Schmoll HJ, et al. *Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries*. Ann Oncol 2012;23:853-9.

Sausville EA and Longo DL. *Principles of Cancer Treatment. Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e (Fauci AS et al., editors Chapter 85). The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012

Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R et al. *DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III—radiotherapy of the lymphatic pathways*. *Strahlenther Onkol* (2014) 190:342–351.

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)*. *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.

Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., and Cardoso F. *Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up* – *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.

Shah C, Vicini F, Wazer DE et al. *The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation*. *Brachytherapy* 2013; 12: 267-277.

Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al: *Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing*. *J Natl Cancer Inst* August 7, 2018 ;140-1

Sibtain A, Morgan A, MacDougall N. *Physics for Clinical Oncology*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom. 2012: 325-335

Silverstein M, Savalia N, Khan S, Ryan J. *Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy*. *Breast J* 2015; 21(1): 52-59.

Simone NL, Dan T, Shih J, et al. *Twenty-five year results of the national cancer institute randomized breast conservation trial*. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(1):197–203

Smith A.R, Bloch P, Bova F. J, Brahme A, Buchsbaum D.J, Chan G.T.J, Fessenden P, et al. *Radiation Therapy Physics*. Springer–Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 2014:325-350

Spear S.L, Willey S.C, Hammond D.C, Robb L.G, Nahabedian M.Y, *Surgery of the Breast, Principles and Art, Third edition*, Editura Lippincott Williams & Wilkins, 2011;

Stopeck T. Alison, Patricia A Thompson, Pavani Chalasani, Jules E Harris, *Breast Cancer*, Oct 20, 2015, Medscape, 134-137

Strauss J, Small W, Woloschak G.E. *Breast Cancer Biology for the Radiation Oncologist*. Springer, Berlin, Heidelberg – Germany. 2015: 87-99

Swanson T, Grills IS, Ye H et al. *Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer*. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:24–30.

Taylor C, Munro AJ, Glyndodwell-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. *Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence?* *BMJ* 2010;340:c951.

Tănăsescu C, Coca R, Bratu D. – *Cancerul de sân*. Editura Universitară Carol Davila Bucuresti. 2018

Tenea Cojan TS, Vidrighin CD, Ciobanu M, Paun I, Teodorescu M, Mogos G, Tenovici M, Florescu M, Mogos D. *Breast conserving surgery in breast cancer*. *Chirurgia (Buc)* 2012; 107(5):616-625;

Templeton, AJ, Gonzalez, LD, Vera-Badillo, FE. *Interaction between hormonal receptor status, age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: a systematic review and meta-regression*. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154789

Tofan M, Brătucu G, Chițu IB, Dovleac L. *Romania's breast cancer and healthcare education*. *J Smart Econ Growth* 2018; 3(2): 13-

Tomasett C, Li L, Vogelstein B „*Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention.* (2017). *Science*, 355(6331): 1330–1334”.

Trussell J, Hatcher R, Nelson A, Cates W, Kowal D, Policar M. *Contraceptive efficacy Contraceptive technology: twentieth revised edition.*: Ardent Media; 2011.

Tung, N, Lin, NU, Kidd, J. *Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer.* *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460–8.

Unukovych D., Sandeliu K., Liljegren A., Arver B., Wikmann M., Johansson H., Brandberg J., *Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: a prospective 2 years follow – up study of health related quality of life, sexuality and body image.* *Eur J Cancer.* 2012Nov;48(17):3150-6. Doi:10.1016/j.ejca.2012.04.023. Epub 2012 jun 11. PMID:22695071

Vaidya S.J, Patkar V. *Vademecum în cancerul mamar incipient.* Farma Media . 2018

Valencia, OM, Samuel, SE, Viscusi, RK, Riall, TS, Neumayer, LA, Aziz, H. *The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review.* *JAMA Surg.* 2017;152(6):589–94.

Van la Parra RFD, de Roos WK, Contant CME et al. *A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer.* *SMMaC trial.* *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(10): 1250-1255

Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. *10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study.* *Lancet Oncol* 2016; 17:1158.

Van Maaren MC, et al: *The influence of timing of radiation therapy following breast conserving surgery on 10-year disease free survival.* *British Journal of Cancer* volume 117, pages 179–188 (11 July 2017).

Van Meir EG, *CNS cancer: Models, Markers, prognostic factors, target and therapeutic approaches,* Humana Press, 2009, 825-835

Venselaar J, Meigooni A.S, Beltas D, Haskin P.J. – *Comprehensive Brachytherapy – Physical and Clinical Aspects.* CRC Press, Taylor & Francis Group. 2012

Viale G.; *Micrometastases in Axillary Sentinel Lymph Nodes of Breast Carcinoma Patients,* *Eur J Cancer,* 2004,2(3), p 68

Weinstock Matthew „*The Facts About Obesity*”. H&HN. American Hospital Association. Accesat în 24 iunie 2013.

Wentzensen N, Berrington de Gonzalez A. *The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention.* *Lancet Oncology* 2015; 16(9):1004–6. doi: 10.1016/S1470- 2045(15)00211-9 Exit Disclaimer

Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. *Regional nodal irradiation in early- stage breast cancer.* *N Engl J Med* 2015;373:307- 316;

Yixuan Suna, Mingjuan Liao, MD, PhD, Liu He, MD, Chenfang Zhu, MD, PhD, *Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis ,* efectuat in China la Shanghai, publicat în 28 septembrie 2017, în revista *Medicine* 2017 96:43(e8367)

Zhang J, Zhang S. „*Discovery of cancer common and specific driver gene sets.* (2017) *Nucleic Acids Research,* 45(10): e86”.

Zhou X, Li Y, Yujie Li, *Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis*; 2015

Ziogas D and Roukos DH. – *Genetics and personal genomics for personalized breast cancer surgery*. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(7):1771-82

Zurl B, Stranzl H, Winkler P, Kapp KS. *Quantitative assessment of irradiated lung volume and lung mass in breast cancer patients treated with tangential fields in combination with deep inspiration breath hold (DIBH)*. *Strahlenther Onkol* 2010. 186:157–162.