

Cuprins

Introducere.....	2
Studiu anatomo-clinic și terapeutic al neoplasmelor mamare non-epiteliale	3
Studiul sarcoamelor	5
Analiza datelor demografice.....	5
Planul datelor epidemiologice	5
Analiza datelor preoperatorii.....	7
Analiza managementului terapeutic.....	10
Analiza rezultatelor postoperatorii.....	12
Studiul tumorilor Phyllodes.....	13
Analiza datelor demografice.....	13
Planul datelor epidemiologice	14
Analiza datelor preoperatorii.....	15
Analiza managementului terapeutic.....	20
Analiza rezultatelor postoperatorii.....	21
Studiul Limfoamelor	22
Analiza datelor demografice.....	23
Analiza datelor preoperatorii.....	23
Analiza managementului terapeutic.....	26
Analiza rezultatelor postoperatorii.....	28
Perspective dezvoltate de lucrare.....	29
Concluzii generale	34
Atlas de histopatologie al neoplaziilor mamare non-epiteliale	37
Bibliografie	38

Introducere

Patologia neoplazică mamară a afectat omenirea din cele mai vechi timpuri, simptomatologia sa evidentă clinic fiind menționată în fiecare perioadă a istoriei medicale. Evoluțiile și revoluțiile medicale ce au urmat, atât tehnice cât și conceptuale, au făcut ca neoplazia mamară să poată fi considerată astăzi o patologie potențial curabilă. În pofida acestei perspective, cancerul mamar este o problemă extrem de actuală, fiind considerat drept cel mai important actor din sfera oncologică a femeii.

Incidența crescută, etiologia complexă, evoluția ce poate fi imprevizibilă, terapia complexă, toate aceste fac ca managementul patologiei mamare să constituie o provocare. Din dorința de a crește performanța, domeniul medical a evoluat prin apariția unor specializări, instituții sau manifestări medicale dedicate exclusiv anumitor tipuri de patologie. Din acest punct de vedere, cel puțin în România, sânul este un organ vitregit, ce nu se bucură de atenția unui specialist dedicat lui, care să coordoneze eforturile unei echipe întotdeauna multi-disciplinare.

Neoplazia mamară este o afecțiune polimorfă și heterogenă, ce cuprinde entități cu profile evolutive diferite. Între acestea, am selectat folosind criterii histologice tumorile non-epiteliale, un grup minoritar, dar cu caractere speciale, ce pot eluda demersul diagnostic și compromite eforturile terapeutice. Acest studiu își propune să analizeze cazuistica patologiei neoplazice non-epiteliale mamare, urmărind incidența bolii și indiciile etiologice, tiparul manifestărilor clinice, valoarea mijloacelor diagnostice și rezultatele oferite de arsenalul terapeutic.

Ameliorarea rezultatelor poate surveni prin recunoașterea particularităților clinice și evolutive, împreună cu adaptarea protocoalelor diagnostice și de tratament. Din păcate, datorită incidenței scăzute, această patologie nu este foarte bine documentată, literatura de specialitate evidențiind doar studii cu loturi foarte mici sau extinse pe foarte mulți ani (ce nu permit o analiză comparativă). Societatea Europeană de Oncologie Medicală recomandă ca această patologie să fie tratată în centre de referință, ce au posibilitatea de a trata în echipe multidisciplinare, un număr mai mare de cazuri pe an și de a putea iniția studii clinice(1). Cazurile din componența prezentului studiu au fost prelucrate în două centre oncologice cu cazuistică bogată, tradiție și preocupare pentru patologia neoplazică mamară, ce îndeplinesc acest deziderat.

Studiu anatomo-clinic și terapeutic al neoplasmelor mamare non-epiteliale

Studiul nostru a analizat toți pacienții internați cu diagnosticul de boală malignă a sânelui în cadrul Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București și Spitalul Clinic Colțea în perioada 2011-2015 (5 ani). Această analiză a fost posibilă cu permisiunea și acordul scris al conducerii celor două instituții, cărora le mulțumesc pe această cale. Studiul are un caracter atât prospectiv, cât și retrospectiv, intervalul de timp de 5 ani fiind ales pentru a putea cuprinde un lot de pacienți suficient de mare pentru ca analiza să poată obține rezultate cu semnificație statistică.

Criterii de includere:

Pentru alcătuirea lotului au fost interogate bazele de date folosite pentru raportarea în sistemul DRG National. Sistemul de clasificare în grupe de diagnostice (Diagnosis Related Groups - DRG) reprezintă, așa cum o arată și numele, o schema de clasificare a pacienților în funcție de diagnostic. Au fost urmărite internările repetate împreună cu diagnosticele și procedurile efectuate cu aceste ocazii. Aceste instrumente sunt extrem de utile pentru urmărirea și monitorizarea pacienților, cu limita dată de faptul că ei trebuie să se prezinte aceleiași instituții medicale.

Criterii de excludere:

- au fost excluse cazurile ale căror date încalcă specificațiile tehnice ale setului minim de date la nivel de pacient.
- au fost excluse cazurile pentru care nu am putut obține rezultatul examenului anatomo-patologic.

Folosind metodologia de mai sus am identificat un lot de 8590 pacienți internați cu diagnosticul de boală malignă a sânelui în cadrul Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București și Spitalul Clinic Colțea în perioada 2011-2015 (5 ani).

Dintre acești pacienți am selectat, pe baza buletinelor anatomopatologice 253 de pacienți diagnosticați cu tumori mamare non-epiteliale, reprezentând 2,94% raportat la numărul total a neoplaziilor mamare. Pentru acești pacienți au fost analizați parametrii din buletinele anatomopatologice, foile de observație clinică și protocoalele operatorii.

Datorită particularităților clinice, evolutive și terapeutice, am împărțit pacienți în trei loturi de studiu în funcție de diagnosticul histopatologic. Acestea au fost reprezentate de 102 (1,187 %) sarcoame, 39 (0,454%) de tumori Phyllodes maligne și 112 (1,30%) de limfoame primare și secundare ale sânului.

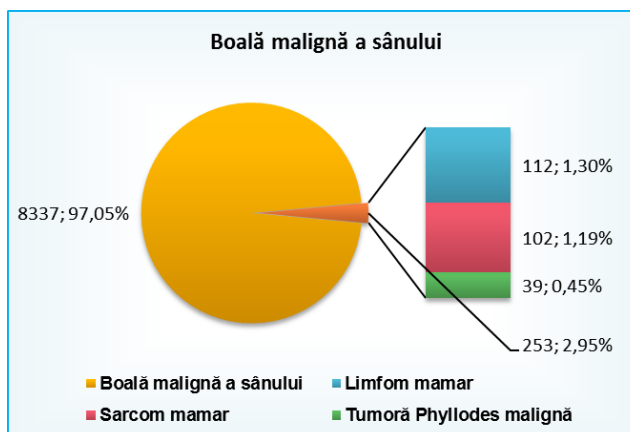


Figura 1 Grafic de referință pentru lotul studiat

Obiective

- Identificarea factorilor de risc implicați în dezvoltarea bolii neoplazice mamare non-epiteliale.
- Evaluarea metodelor de diagnostic neinvazive în funcție de analizele de certitudine și izolarea unor elemente sugestive pentru boală.
- Corelarea datelor clinice, paraclinice, imagistice, citologice, histopatologice, imunohistochimice pentru a obține un diagnostic precis preoperator.
- Evidențierea factorilor cu valoare prognostică sau predictivă.
- Individualizarea managementului terapeutic al neoplasmelor non-epiteliale în funcție de natura histopatologică și factorii de predicție.
- Utilizarea judicioasă a tehnicilor conservatoare și oncoplastice cu evaluarea la distanță a rezultatelor.
- Evaluarea obiectivă a eficacității tratamentului și a morbidității asociate lui.
- Evidențierea particularităților evolutive, diagnostice și terapeutice ale cancerelor mamare non-epiteliale.

Am dorit ca din interpretarea statistică să reiasă motivația pentru care o anumită variantă histopatologică solicită medicului chirurg alegerea unui anume procedeu chirurgical în beneficiul pacientului. Am intenționat ca din lucrare să se desprindă faptul că am avut atitudini diferențiate adaptate fiecărui caz în funcție de particularitățile lui. Scopul a fost scăderea incidentelor intraoperatorii, postoperatorii și a mortalității, precum și ameliorarea calității vieții.

Studiul sarcoamelor

Pentru acest studiu am clasificat sarcoamele urmărind criterii histologice, conform recomandărilor OMS(2) și a Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO)(1). Astfel, cazurile de tumoră Phyllodes malignă au fost excluse și analizate separat.

Analiza datelor demografice

Pentru lotul nostru analiza vârstei în momentul diagnosticului ne indică o incidență maximă în decadele V și VI de vârstă.

Lotul a cuprins un singur caz (fibrosarcom primar mamar) identificat la bărbat. Dificultatea managementului terapeutic este determinată însă de faptul că tumora poate infiltra într-un timp relativ scurt peretele toracic.

Planul datelor epidemiologice

Analiza factorilor de risc

Pentru acest studiu am analizat influența pe care o exercită antecedentele personale patologice sau fiziologice cel mai frecvent incriminate în literatură și diagnosticul de sarcom mamar.

Tabelul I Analiza factorilor de risc

Factori de risc	TME		Sarcoame		Sig _{chipatrat}	Risc	
	Frecv.	Proc.	Frecv.	Proc.		OR	Sig _{OR}
Z92.3	789	9,5%	17	16,7%	0,014	1,908	0,016
E30 N95	1359	16,3%	15	14,7%	0,664	0,883	0,657
Z72	678	8,2%	5	4,9%	0,226	0,581	0,238
E66.0	1925	23,1%	21	20,6%	0,552	0,861	0,543

Sig Chi pătrat este semnificația statistică pentru testul Chi pătrat aplicat asupra procentelor.
OR este estimarea ca factor de risc iar SigOR este semnificația statistică a OR.

Legendă:
Z92.3 Antecedente radioterapie E66.0 Obezitate Z72.0 Fumat E30.8 N95 Menarha precoce/menopauză tardivă

Radioterapia pare să fie o armă cu dublu tăiș. Pe de o parte această metodă de tratament este folosită cu succes dovedit în terapia cancerului mamar, fiind recomandată chiar în tratamentul sarcoamelor în stadii avansate(3). De cealaltă parte există suficiente studii(4,5) care indică o puternică legătură între radioterapie și apariția unui sarcom în aria iradiată după un interval de timp, acestea fiind considerate radio-induse.

Criteriile Cahan pentru a considera un sarcom ca fiind radio-indus sunt (4,6,7):

1. Tumora are diagnostic histopatologic de sarcom,
2. Tumora este localizată într-o zonă ce a fost iradiată,
3. Antecedentele neoplazice prezintă o histologie diferită și există un interval de timp semnificativ (ani) între diagnosticul celor două neoplazii.

Folosind aceste date, pe baza istoricului de radioterapie (Z92.3) și a criteriilor Cahan am putut încadra 17 de cazuri ca fiind sarcoame secundare. Din punct de vedere histopatologic, acestea nu pot fi diferențiate de sarcoamele primare dar au fost, mai adesea, variante cu grad de diferențiere scăzut (G3) și histotip de angiosarcom.

Riscul apariției unui sarcom la pacienții iradiați este considerat a fi de 5 ori mai mare decât al celor ce nu au primit tratament cu radioterapie, dar este totuși mic considerând incidența scăzută a sarcoamelor(8). Cu toate acestea, beneficiul radioterapiei adjuvante în tratamentul cancerului de sân este mult mai important decât riscul unui al doilea cancer(9).

Prin urmare, potențiala creștere a numărului de sarcoame induse de radiații nu ar trebui să fie un factor în selectarea tratamentului pentru pacienții cu cancer de sân, ci mai degrabă o informație ce trebuie să crească cunoașterea bolii și să pună în gardă clinicianul senolog asupra particularităților clinice și terapeutice ale patologiei. Sau, altfel spus, ca și practician, mi-aș dori să tratez cât mai des cancerul mamar în stadii incipiente, care să fie manageriate conservator, chiar dacă asta pare să însemne un număr ceva mai mare (raportat la un număr oricum foarte mic) de cazuri de sarcom radio-indus.

Ceilalți factori analizați (obezitate, menarha precoce, menopauza tardivă, numărul de nașteri) nu au oferit rezultate semnificative. Aceștia conturează mai degrabă un tablou hormonal ce poate influența patologia tumorală de origine ectodermală, însă, nu și pe cea de proveniență mezodermală.

Analiza datelor preoperatorii

Diagnosticul patologiei tumorale mamare este susținut de trei piloni principali: evaluarea clinică, diagnosticul imagistic și confirmarea anatomopatologică.

Analiza manifestărilor clinice

Din punct de vedere clinic sarcoamele mamare se manifestă adesea prin formațiuni tumorale cu consistență crescută, relativ bine delimitate, altfel că, în stadiile incipiente pot fi cu ușurință considerate tumori benigne, creșterea rapidă și vârsta pacientei fiind singurele elemente de îngrijorare.

Analiza datelor imagistice de diagnostic

Mamografia, explorarea imagistică cel mai des uzitată în practică (84,3%), a subdiagnosticat (36%) dintre cazurile dovedite ulterior histopatologic a fi sarcoame, scorul BI-RADS mamografic fiind mai mic sau egal cu 3, pentru care conduita terapeutică recomandată ar fi cel mult urmărirea la interval scurt, fără biopsie.

Ecografia a oferit o sensibilitate mai bună, a evidențiat tumora în majoritatea cazurilor, și ajutată de modul Doppler sau sonoelastografic, a încadrat în clasele IV sau V BI-RADS (92,9%) dintre cazuri.

Evaluarea ecografică a ganglionilor axilari poate fi extrem de utilă în etapa preoperatorie pentru a ajuta managementul terapeutic, facilitând selecția pacienților pentru chimioterapie sau prin evitarea unei limfadenectomii axilare inutile, mai ales în cazul sarcoamelor, cunoscută fiind capacitatea redusă a acestora de a metastaza pe cale limfatică⁽¹⁰⁾.

IRM este o investigație scumpă și inaccesibilă pentru diagnosticul de rutină, însă extrem de utilă prin evidențierea cu deosebită acuratețe a tulburărilor vasculare ce pot fi încadrate în angiogenează și pentru cazurile cu neconcordanță între suspiciunea clinică și imagistica uzuală. Aceasta fost utilizată pentru 7 paciente încadrând corect toate cazurile corect BIRADS.

Analiza rezultatelor histopatologice și imunohistochimice

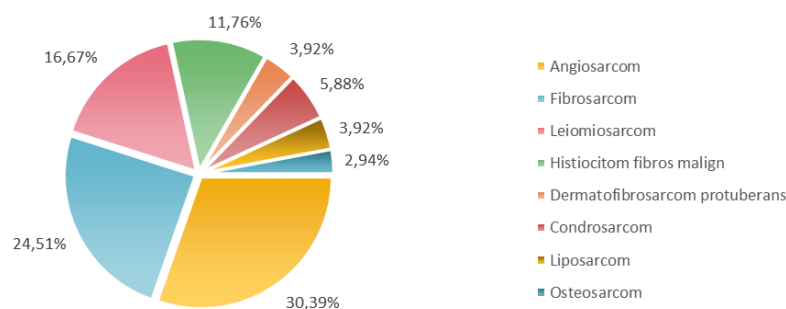


Figura 2 Histo-tipul sarcoamelor întâlnite în studiu

În lotul sarcoamelor mamare cea mai întâlnită variantă histopatologică a fost reprezentată de angiosarcom. Acesta este adesea slab diferențiat și are un caracter invaziv pronunțat, motiv pentru care este asociat unui prognostic nefast. Numeroși autori recomandă adaptarea tratamentului chirurgical pentru aceste cazuri, cu obiectivul de a obține o margine de siguranță de minim 3 cm. Fibrosarcomul ocupă locul secund ca frecvență în lotul nostru, urmat de leiomiosarcom.

Stadializare

Stadializarea sarcoamelor mamare este diferită de cea a neoplasmelor epiteliale, fiind comună cu cea a sarcoamelor țesuturilor moi. Ea se bazează pe dimensiunea și poziția relativă a tumorii față de fascie și mușchi, împreună cu grading-ul tumoral. Toate acestea sunt elemente ce intră în alcătuirea stadiilor, au valoare prognostică și prin însumarea lor ghidează managementul terapeutic (tabelul VI după stadializarea TNM a American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC)(1)).

Dimensiunea tumorii

Dimensiunea tumorilor din lotul A a fost cuprinsă între 0,6 și 33 de cm, cu o medie de 6,2 cm și o mediană 4,7cm.

Analiza ganglionilor invadați tumoral

În urma analizei histopatologice au fost decelate 5 cazuri cu metastaze ganglionare. Este cunoscut faptul că sarcoamele metastazează predominant hematogen, incidența metastazelor ganglionare fiind mult mai mică decât a tumorilor epiteliale.

Analiza metastazelor

Un număr de 26 de cazuri au prezentat metastaze în momentul diagnosticului, iar dintre acestea, 8 cazuri au prezentat localizări multiple.

Sediul cel mai frecvent al metastazelor generate de sarcoame a fost reprezentat de parenchimul pulmonar sau hepatic. Sarcoamele metastazează preponderent hematogen și probabil prezintă o predilecție pentru aceste localizări ce prezintă o vascularizație bogată dihotomizată, cu flux încetinit, ceea ce probabil permite grefarea celulelor maligne cu o mai mare ușurință.

Analiza stadializării

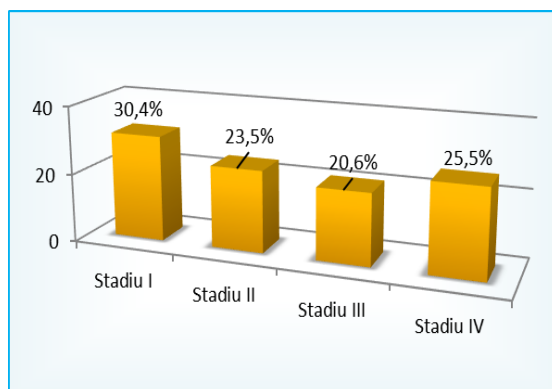


Figura 3 Analiza stadializării

Stadializarea prognostică în cadrul studiului a fost realizată conform recomandărilor American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC)(1). Pentru întocmirea ei a fost necesară reîncadrarea stadială a cazurilor considerate inițial tumori epiteliale și clasificate în consecință. Spre deosebire de statistica obișnuită a neoplasmelor epiteliale, în care predomină stadiile avansate, în cazul sarcoamelor observăm o distribuție majoritară în stadiile I și II. Considerăm că această situație se datorează incidenței scăzute a metastazelor ganglionare, pe de o parte, dar și ponderii diferite alocate dimensiunii în stadializarea sarcoamelor față de stadializarea neoplasmelor epiteliale. Astfel, tumorile de până la 5 cm sunt considerate T1 pentru sarcoame și T2 pentru carcinoame. Totodată diferențierea tumorală are o influență majoră, fiind cea care diferențiază stadiile I și II, și tot aceasta împreună cu statusul ganglionar definesc stadiul III.

Analiza managementului terapeutic

Analiza mijloacelor de tratament

Cea mai utilizată metodă terapeutică în lotul nostru a fost reprezentată de tratamentul chirurgical, fiind practicat pentru 88 de cazuri.

În algoritmul terapeutic al sarcoamelor în general, și al celor cu localizare mamară în particular, chirurgia reprezintă ”vioara întâi” în orchestra mijloacelor terapeutice. Obiectivul diverselor tipuri de intervenții chirurgicale este acela de a obține excizia în totalitate a țesutului tumoral, cu margini de rezecție în țesut sănătos microscopic (R0). Acesta este considerat și cel mai important factor de predicție în terapia sarcoamelor(11).

Analiza chirurgiei de exereză

În cadrul studiului de față am împărțit diferitele procedee chirurgicale în două mari clase, tehnici care conservă țesut mamar și mastectomii, aceasta fiind și modalitatea de codificare a procedurilor. Au fost efectuate 24 de intervenții conservatoare și 64 de mastectomii.

Aceste două clase mari, ascund mici variații tehnice, menite să adapteze mai bine tratamentul chirurgical atât patologiei, cât și pacientului. Astfel, spre exemplu, unele tehnici asigură o margine de țesut sănătos mai consistentă în situația unei boli agresive, în timp ce altele încearcă să ”speculeze” o localizare favorabilă a tumorii sau un volum glandular generos, pentru a obține un rezultat estetic favorabil.

Chirurgia conservatoare include procedee precum sectorectomia, cvadrantectomie sau rezecții atipice oncoplastice al căror rezultat final presupune păstrarea parțială a sânului. Asemenea, mastectomiile cuprind și variațiile ce conservă tegumentul sau complexul areolo-mamelonar (”skin sparing, nipple sparing”), însă cu excizia în totalitate a glandei mamare. Principial, extirparea în totalitate a glandei mamare nu reprezintă un deziderat în sarcoame, tumori independente față de epiteliul glandular mamar.

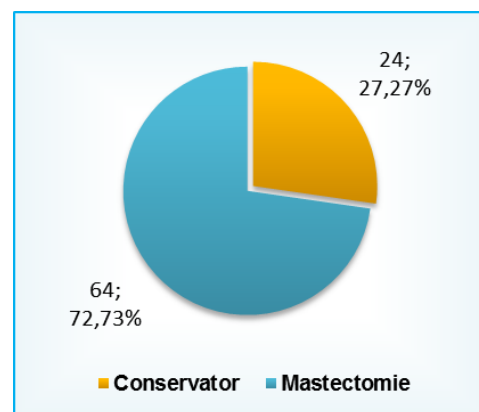


Figura 4 Analiza chirurgiei de exereză

Tratamentul conservator este o alternativă viabilă și dorită a mastectomiei doar dacă obține rezultate oncologice similare, iar țesutul restant permite un rezultat estetic bun. Nu este însă aplicabil întotdeauna, chiar și în stadiile incipiente depinzând de conformația pacientei și de dorința acesteia.



Figura 5 Conflictul de interes în chirurgia oncologică mamară

În practică, există frecvent situația în care raportul volum tumoral/volum glandular este nefavorabil, dar și cea în care pacienta optează pentru mastectomie, și chiar mai mult de atât, insistă pentru o mastectomie bilaterală nejustificată de situația dată. Nu există nici un beneficiu așteptat al mastectomiei contra-laterale profilactice în cazul sarcoamelor.

Pentru cazurile din lotul de studiu, tehnica chirurgicală aleasă a avut în vedere indicațiile și contra-indicațiile fiecărei proceduri. Un număr de 12 intervenții chirurgicale au fost realizate pentru stadii avansate, datorită apariției complicațiilor locale (ulcerații cu sângerare, suprainfecție, necroză).

Analiza chirurgiei limfo-ganglionare

Un număr de 58 de proceduri de disecție axilară au fost efectuate pentru pacienții din lotul nostru. Au fost decelate 5 metastaze ganglionare). Astfel putem calcula o rată de succes a procedurii de 8,62% și o incidență totală a metastazelor ganglionare în lotul sarcoamelor de 4,90%. Utilizând un test de analiză a varianței (ANOVA) am putut demonstra o probabilitate mai mare a invaziei ganglionare pentru tumorile cu dimensiuni crescute. Rolul limfadenectomiei în tratamentul sarcoamelor mamare rămâne un subiect deschis, necesitând studii care să stabilească protocoale care să eficientizeze balanța dintre beneficiile aduse și morbiditatea suplimentară indusă.

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
T (cm) * N	Between Groups	(Combined)	1246.289	1	1246.289	59.776	.000
	Within Groups		2084.930	100	20.849		
	Total		3331.218	101			

Figura 6 Test ANOVA de analiză a varianței între dimensiunea tumorii și metastazele ganglionare

Analiza rezultatelor postoperatorii

Analiza complicațiilor imediate:

Complicațiile post operatorii imediate sunt rare și de obicei fără impact major asupra morbidității, cu excepția unei reintervenții în scopul obținerii hemostazei la scurt timp de la intervenție, restul complicațiilor au avut evoluție favorabilă cu tratament conservator.

Urmărirea la distanță și studiul complicațiilor tardive:

Între datele ce au putut fi colectate, am considerat recidiva locală cel mai fiabil și important element. Recidiva locală este menționată cu ocazia internărilor repetate în intervalul de timp studiat (5 ani), cu condiția să se realizeze în aceeași instituție medicală. Au fost excluse cazurile în care intervenția chirurgicală inițială a fost efectuată în scop paliativ, fără a obține o rezecție R0. În situația în care histopatologia tumorii inițiale nu a fost sarcom, cazurile respective nu au fost considerate recidive.

Raportând numărul pacienților cu recidivă locală (12) la numărul pacienților ce au beneficiat de o intervenție chirurgicală cu viză curativă (76 intervenții) obținem o rată de 15,78%. Literatura de specialitate consemnează pronosticul mai sever al sarcoamelor mamare, comparativ cu carcinoamele, ratele de recidivă locală menționate în studii similare atingând uneori 34%. Este dificil de spus dacă rezultatele bune obținute de noi se datorează unei atitudini chirurgicale mai agresive, manifestate printr-un număr comparativ mai mare de mastectomii efectuate, sau intervalului limitat de timp al studiului, recidiva locală putând surveni și mai târziu sau pierderii unor cazuri din studiu (cazuri ce s-au prezentat în alte instituții medicale).

Din altă perspectivă incidența recidivei locale nu pare să fie strâns legată de tipul intervenției chirurgicale. Au existat un număr de 5 recidive locale pentru pacienții ce au beneficiat de tratament conservator și 7 recidive locale pentru cazurile în care am recurs la mastectomie.

Analiza Kaplan-Meier efectuată arată că nu există diferențe, semnificativ statistic (Sig = 0,459), între rezultatele obținute de tratamentul conservator și mastectomie. Practic chirurgia conservatoare pare să obțină rezultate similare mastectomiei prin urmărirea dezideratului rezecțiilor R0, cu condiția ca acest deziderat să poată fi îndeplinit.

Studiul tumorilor Phyllodes

Pentru acest studiu am clasificat tumorile Phyllodes urmărind criterii histologice, după nomenclatura Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în tumori benigne, de graniță (borderline) și maligne. Analiza buletinelor anatomopatologice a identificat un număr de 39 (0,454% raportat la totalul neoplaziilor maligne studiate) cazuri încadrate ca fiind tumori Phyllodes maligne. Transformarea malignă a unei tumori Phyllodes este un eveniment rar, reprezentând mai puțin de 1% din toate tumorile mamare. Incidența, caracteristicile lor clinice și opțiunile de tratament sunt discutate în continuare în capitol.

Analiza datelor demografice

Repartiția pe grupe de vârste

Pentru lotul nostru cazuistica a fost reprezentată exclusiv de femei, cu o vârstă medie de 49 de ani. Vârsta este un parametru important ce poate furniza indicii privind etiologia, elemente prognostice, dar și prin influența pe care o exercită în alegerea terapiei. Pentru studiul nostru pacientele cu vârsta mai mare de 45 de ani au prezentat valori semnificativ mai mari ale dimensiunilor tumorale decât pacientele sub vârsta de 45 de ani.

Am considerat vârsta un element important al analizei deoarece aceasta poate asocia multiple alte caracteristici importante cu valori ce variază semnificativ între extremele spectrului (precum nivelul anumitor hormoni, influența comorbidităților, etc) și prin această asociere poate exercita o influență semnificativă asupra rezultatelor studiului.

În prezent tumorile Phyllodes, în pofida asemănării cu sarcoamele, sunt considerate o patologie distinctă. S-a demonstrat prin tehnici de imunohistochimie și hibridizare genomică comparativă, faptul că tumorile Phyllodes adăpostesc elemente de hiperplazie sau chiar neoplazie epitelială, alături de cea stromală, dominantă. Relația dintre cele două elemente nu este pe deplin elucidată, dar se pare că elementele epiteliale potențează proliferarea stromală cu ajutorul factorilor de creștere insulin-like 1, a endotelinei-1(12,13). Este posibil ca această inter-potențare să explice și de ce statusul hormonal pare să reprezinte un factor de risc în apariția bolii, prin stimularea produsă asupra componentei patogenice epiteliale.

Planul datelor epidemiologice

Analiza factorilor de risc

Din analiza antecedentelor personale patologice, istoricul de fibroadenom mamar (uneori bilateral sau cu episoade multiple) este întâlnit cu o frecvență crescută și pare să fie un factor de risc moderat (OR 2,113) în apariția patologie tumorale Phyllodes.

Tabelul II Analiza istoricului de fibroadenom mamar pentru lotul tumorilor Phyllodes

Leiomiom în antecedente	Lotul Phyllodes		Lotul sarcoamelor și al limfoamelor					
	Frecv.	Proc.	Frecv.	Proc.	Chi pătrat	Sig _{Chi pătrat}	Odds Ratio	Sig _{OR}
Da	16	41,03%	53	24,77%	4,256	0,039	2,113	0,039
Nu	23	58,97%	161	75,23%				
	39	100,00%	214	100,00%				

*Din testul Chi pătrat rezultă o diferență semnificativă statistic (Sig = 0,039) între antecedentele de leiomiom mamar pentru lotul Phyllodes relativ la celelalte loturi.

**Testul OR (Odds Ratio) decelează factor de risc de 2,113, semnificativ statistic (Sig 0 0,039)

Asemănarea, atât clinică, cât și histologică între fibroadenoamele mamare și tumorile Phyllodes pare să reprezinte un element de dificultate al diagnosticului diferențial, mai ales la pacientele tinere. Incidența crescută a fibroadenoamelor poate descuraja demersul diagnostic pe de o parte și în plus față de aceasta, istoricul de fibroadenom mamar este considerat factor de risc pentru dezvoltarea unei tumori Phyllodes.

Unele cercetări sugerează faptul că tumorile Phyllodes ar putea lua naștere din fibroadenoame. Este dovedit faptul că fibroadenoamele prezintă elemente de hiperplazie policlonală și se pare că o mutație somatică ar putea determina proliferarea monoclonală neoplazică decelată în cazul tumorilor Phyllodes maligne. Din comparația vârstei la care se manifestă rezultă că ar exista un interval de aproximativ 15 ani între cele două patologii tumorale (14).

Pentru determinismul endocrin, hiperfoloculinic, pledează și observațiile conform cărora tumora Phyllodes benignă prezintă o creștere accelerată în perioada de sarcină și regresează după menopauză, fără a putea prezice momentul sau riscul de malignizare.

Analiza datelor preoperatorii

Diagnosticul patologiei tumorale mamare este susținut de trei piloni principali: evaluarea clinică, diagnosticul imagistic și confirmarea anatomopatologică.

Analiza manifestărilor clinice

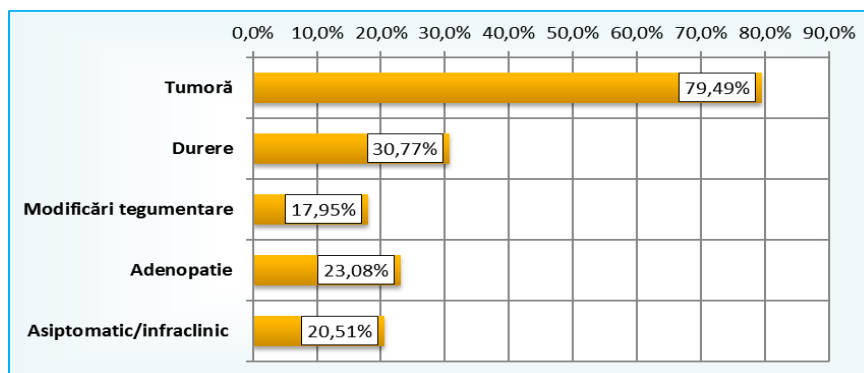


Figura 7 Analiza manifestărilor clinice

Cea mai frecventă manifestare clinică întâlnită în lotul nostru a fost reprezentată de apariție unei formațiuni tumorale. Aceasta este cel mai adesea nedureroasă, bine delimitată, mobilă față de planurile adiacente, dar prezintă o creștere rapidă a dimensiunilor, fapt ce determină îngrijorarea pacientelor și prezentarea la medicul specialist. Creșterea accelerată a volumului tumoral este susținută de datele subiective prezente în istoricul furnizat de pacientă, dar și de dimensiunile mari ale tumorilor în momentul diagnostic.

Așadar o tumoră cu caracter aparent benign, dar cu dimensiuni crescute (mai mare de 3 cm) la o pacientă cu vârsta de peste 35-40 de ani poate reprezenta profilul clinic al unui caz de tumoră Phyllodes.

Din punct de vedere clinic manifestările sunt asemănătoare mai degrabă patologiei tumorale benigne, prin formațiuni palpabile, cu consistență crescută, relativ bine delimitate, altfel că în stadiile incipiente pot fi cu ușurință confundate.

În stadiile avansate manifestările clinice trădează însă caracterul neoplazic al tumorilor, generând deformări și asimetrii importante ale sânilor, uneori infiltrarea și fixarea la peretele toracic, modificări tegumentare cu învinețirea sânelor și circulația colaterală importantă.

Adenopatiile au fost prezente într-un procent relativ crescut în cadrul manifestărilor inițiale pentru pacienții din cadrul studiului. Analiza ulterioară a buletinelor anatomopatologice a arătat un procent redus (3 cazuri, 7,69%) al metastazelor ganglionare, marea majoritate având modificări cu caracter reactiv.

Este cunoscut faptul că tumorile Phyllodes preiau profilul metastatic al sarcoamelor, generând determinări secundare ce cale hematogenă, astfel că incidența metastazelor ganglionare este mult mai mică decât a tumorilor epiteliale și se situează la un nivel de sub 10% în studiile de specialitate(12,15,16).

Analiza datelor imagistice de diagnostic

Mamografia

În cadrul studiului nostru mamografia a fost efectuată pentru 25 dintre cazuri.

În cazul tumorilor Phyllodes, mamografia detectează cel mai adesea o formațiune tumorală unică, rotund-ovalară sau polilobată, cu margini circumscrise bine delimitate, cu conținut neomogen. Uneori pot fi evidențiate calcificări cu granulație mai mare, însă micro-calcificările caracteristic maligne sunt rare. Din păcate aceste modificări sunt nespecifice, putând sugera în stadii incipiente o tumoră benignă.

Pentru 14 dintre cazurile dovedite ulterior histopatologic a fi tumori Phyllodes maligne, scorul BI-RADS mamografic a fost mai mic sau egal cu 3, pentru care conduita terapeutică recomandată ar fi cel mult urmărirea la interval scurt, fără biopsie.

Ecografia

Ecografia mamară a fost efectuată pentru 32 dintre pacienți și a încadrat în clasele IV sau V BI-RADS 27 dintre cazuri.

Pentru lotul tumorilor Phyllodes ecografia a reprezentat un instrument extrem de util în portofoliul diagnostic. Aceasta s-a datorat faptului că uneori a reprezentat unica investigație imagistică disponibilă, acest lot având în componența sa mai multe paciente tinere și a oferit mai multe elemente și criterii de suspiciune decât mamografia, ce au permis încadrarea leziunilor în clase BI-RADS ce necesită biopsie.

Ecografic tumorile Phyllodes sunt descrise drept leziuni solide hipocogene, cu margini circumscrise, contur neted și regulat, prezentând uneori atenuare acustică

posteroară. Conținutul este neomogen, prezentând uneori leziuni chistice înconjugate de zone solide ce realizează o imagine caracteristică tumorilor Phyllodes.

Elemente precum ecogenitatea marcat scăzută, conturul neregulat și slab delimitat al leziunilor, atenuarea acustică posteroară, vascularizația accentuată și valorile crescute ale indicilor de rezistență și pulsilitate în modul Doppler, pot sugera caracterul malign al leziunilor. Gradul de rigiditate al unei formațiuni anatomice oferă date despre natura sa, pornind de la proprietățile sale structurale și mecanice. Tumorile Phyllodes maligne sunt caracterizate de o stromă abundentă, hipercelulară și prin urmare consistența lor tinde să fie mult mai mare decât a fibroadenoamelor. Ecografia cu sonoelastografie este însă o modalitate de diagnostic introdusă recent în evaluarea imagistică, scumpă și care, din păcate, nu este disponibilă de rutină în practica medicală din România, nici măcar în cazul centrelor cu preocupare în patologia mamară. În lotul nostru, doar câteva cazuri au beneficiat de acest tip de investigație și nu putem trage concluzii definitive, însă acolo unde a fost efectuată metoda pare să ofere indicii privind caracterul neoplazic al leziunilor. Aceasta determină încadrarea în clase BI-RADS mai înalte și consecutiv, redirecționează demersul diagnostic către biopsie.

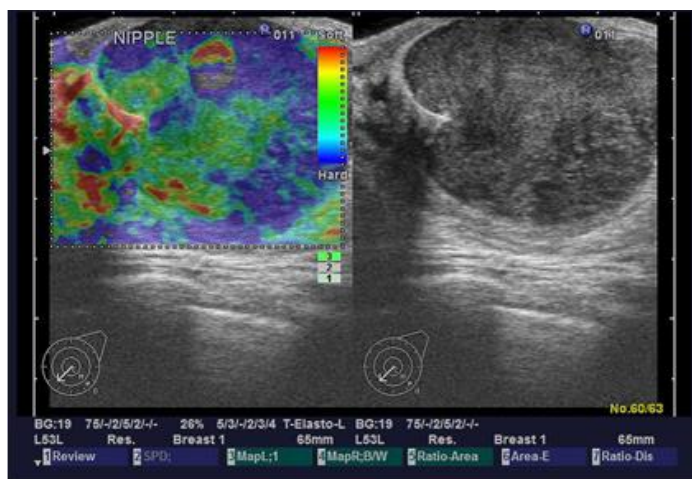


Figura 8 Ecografie cu sonoelastografie tumoră Phyllodes malignă

În momentul de față niciuna dintre modalitățile imagistice de diagnostic nu pot diferenția în mod fiabil tumorile Phyllodes benigne de fibroadenoame și nici variantele benigne de cele maligne.

Analiza rezultatelor histopatologice și imunohistochimice

În studiul nostru, biopsia cu ac fin a fost practică ca modalitate de obținere a diagnosticului preoperator pentru 27 dintre cazurile cu tumoră Phyllodes malignă. Comparând rezultatul examenului citologic cu rezultatul final al examenului histopatologic am putut observa faptul că diagnosticul citologic a avut o acuratețe de 37,03%, indicând diagnosticul de tumoră Phyllodes malignă pentru 10 cazuri. Pentru restul cazurilor examenul frotiului nu a putut preciza natura malignă a tumorii, a fost neconcludent sau nu a conținut suficient material biptic pentru diagnostic.

Diagnosticul precis pe frotiul citologic oferit de biopsia cu ac fin poate fi uneori extrem de dificil. Pentru că tumorile Phyllodes aparțin unui spectru de tumori fibro-epiteliale, poate fi uneori mai dificil de diferențiat un fibroadenom de o tumoră Phyllodes. Diagnosticul este sugerat de prezența simultană a elementelor epiteliale hiperplazice și stromale neoplazice pe un frotiu corect realizat, însă de multe ori componentele epiteliale pot lipsi(17,18).

Pentru a ghida selecția pacienților pentru biopsie este de ajutor scorul Paddington de Suspiciune Clinico-patologică.

Uneori există situații pentru care sunt necesare analize imunohistochimice pentru a putea realiza diagnosticul diferențial. Un exemplu este situația în care încercăm să distingem tumorile Phyllodes maligne de carcinoamele cu metaplazie sarcomatoidă. Pentru a realiza acest lucru unii autori recomandă colorația nucleară p53, aceasta fiind un marker foarte sensibil și specific al carcinoamelor metaplazice, cu expresie rară în cazul tumorilor Phyllodes.

Stadializare

Un grad mare de variabilitate a caracterelor histologice poate fi decelat, atât între tumori Phyllodes distincte, cât și în cadrul aceleiași leziuni. Tumorile pot prezenta atipii, necroze, o creștere modestă sau exagerată a stromei, o activitate mitotică modestă sau accelerată, margini expansive, compresive sau chiar invazive. Deoarece aceste elemente au valoare prognostică, fiind asociate cu capacitatea de a recidiva sau de a genera metastaze la distanță, caracterizarea și încadrarea lor este o etapă importantă a diagnosticului.

Utilizând această clasificare, pe baza observațiilor clinice, se consideră că tumorile Phyllodes benigne determină o rată scăzută de recidive locale și nu determină metastaze la distanță, tumorile de graniță prezintă mai frecvent recurențe locale, însă au o probabilitate de a metastaza la distanță extrem de redusă, iar cazurile considerate maligne au un potențial crescut de metastazare și recidivă locală. Această încadrare este însă una arbitrară și literatura consemnează cazuri ce nu confirmă regula(12,14,16,19).

Dimensiunea tumorii

Unele tumori Phyllodes, în special cele maligne, au capacitatea de a crește până la dimensiuni foarte mari, într-un timp relativ scurt. Dimensiunea tumorilor a variat de la 0.8 cm la 22 de cm, media fiind de 4,7 cm și mediana de 4,2 cm. Un număr de 12 cazuri din lotul de studiu au avut dimensiuni mai mari de 10 cm în momentul diagnosticului și folosind acest criteriu pot fi considerate ”tumori gigant”.

Analiza ganglionilor invadați tumoral

În urma analizei histopatologice au fost decelate 3 cazuri cu metastaze ganglionare. Tumorile Phyllodes urmează profilul metastatic al sarcoamelor, generând determinări secundare ce cale hematogenă, astfel că incidența metastazelor ganglionare este mult mai mică decât a tumorilor epiteliale.

Analiza metastazelor

Pentru un număr de 5 de cazuri au fost decelate metastaze la distanță, un caz prezentând localizări multiple. Determinările secundare au fost localizate la nivelul pulmonului, oaselor sau ficatului. Această capacitate de a genera metastaze la distanță este și motivul care definește ”malignitatea” tumorilor, prognosticul acestor cazuri fiind rezervat.

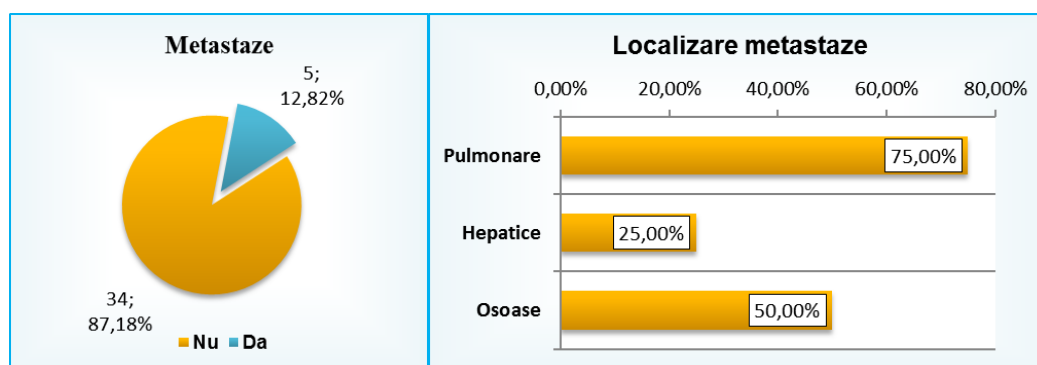


Figura 9 Analiza metastazelor la distanță

Analiza managementului terapeutic

Analiza tratamentului chirurgical

Chirurgia de exereză a pacienților diagnosticate cu tumori Phyllodes mamare a cuprins 23 de mastectomii și 14 cazuri pentru care au fost realizate procedee conservatoare. Un număr de 3 intervenții chirurgicale (mastectomii de toaletare) au fost realizate pentru stadii avansate, datorită apariției complicațiilor locale (ulcerații cu sângerare, suprainfecție, necroză).

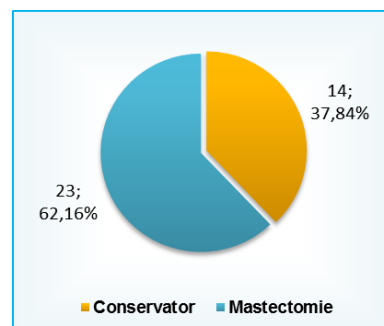


Figura 10 Analiza chirurgiei de exereză

Studiile au demonstrat că mastectomia radicală nu aduce beneficii în ceea ce privește supraviețuirea, în ciuda incidenței mai mari a recidivelor locale survenite după operațiile care menajează sânul, și actualmente tehnicile conservatoare sunt utilizate frecvent. Pe de altă parte, este la fel de clar, faptul că tumorectomia cu margini apropiate de tumoră nu este o soluție acceptabilă, fiind urmată de o rată înaltă de recidivă. Atunci când tumora atinge dimensiuni mai mari de 10 cm (gigant), de cele mai multe ori, raportul tumoră/volum glandular face imposibilă sau inutilă o excizie conservatoare cu margine de siguranță, decizia chirurgicală înclinând frecvent spre o operație radicală. Apariția complicațiilor locale, precum sângerarea și suprainfecția, chiar în contextul unei boli diseminate, poate reprezenta indicația unei mastectomii de toaletare.

Pentru cazurile ce au fost considerate inițial fibroadenoame, în lipsa confirmării diagnosticului preoperator sau intra-operator, este recomandată reintervenția pentru re-excizia patului tumoral și obținerea marginilor de siguranță. Alternativa utilizării radioterapiei adjuvante nu are o eficiență dovedită pentru această patologie și este rezervată cazurilor unde re-excizia nu poate fi realizată.

Pentru lotul nostru au fost efectuate 18 proceduri de limfadenectomie axilară, invazia ganglionară fiind confirmată pentru 3 cazuri. În situația în care există confirmarea preoperatorie a diagnosticului, disecția de rutină a ganglionilor axilari nu este indicată, datorită faptului că majoritatea tumorilor Phyllodes determină metastaze preferențial pe cale hematogenă, studiile ample demonstrând rate de invazie ganglionară pentru mai puțin de 10% dintre cazuri(20–22).

Analiza rezultatelor postoperatorii

Analiza complicațiilor imediate:

Complicațiile post operatorii imediate sunt rare și de obicei fără impact major asupra morbidității, evoluția fiind favorabilă cu tratament conservator. Tratamentul chirurgical al tumorilor gigant poate necesita excizii largi și artificii tehnice care să evite tensiunea la nivelul plăgii de sutură datorate deficitului tegumentar.

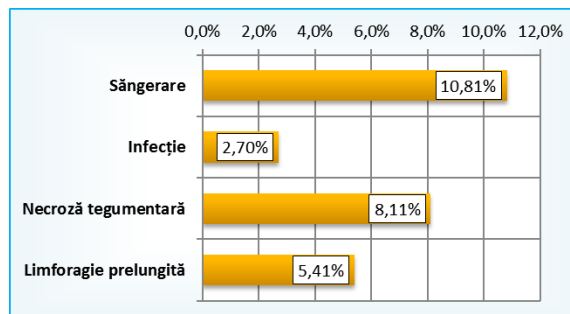


Figura 11 Analiza complicațiilor postoperatorii imediate

Nu am înregistrat mortalitate intra-operatorie sau intra-spitalicească pentru acest lot.

Urmărirea la distanță și studiul complicațiilor tardive:

Analiza celor 34 de cazuri ce au beneficiat de tratament chirurgical în scop curativ, decelează recidiva locală pentru 9 cazuri (26,47%). Dintre acestea 5 cazuri beneficiaseră de tratament conservator și 4 de mastectomie. Pentru acest lot analiza Kaplan-Meier a procedurilor de chirurgie conservatoare și mastectomie decelează diferențe semnificative pentru evenimentul recidivă locală.

Pentru managementul tumorilor Phyllodes gigant, atenția ar trebui să fie către o extirpare completă a leziunii în cursul mastectomiei pentru a minimiza șansele de recidivă. Invazia tumorală la nivelul peretelui toracic poate necesita excizia parțială a mușchilor pectorali.

Case Processing Summary				
Mastectomie	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Chirurgie conservatoare	14	5	9	64,3%
Mastectomie curativă	20	4	16	80,0%
Overall	34	9	25	73,5%

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,428	1	,001

Test of equality of survival distributions for the different levels of Mastectomie.

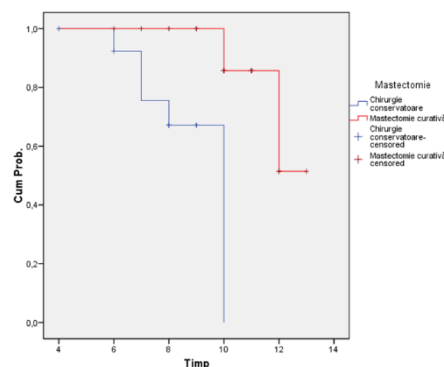


Figura 12 Analiză Kaplan-Meier a procedurilor de chirurgie conservatoare și mastectomie pentru evenimentul recidivă locală

Studiul Limfoamelor

Analiza buletinelor anatomopatologice a identificat un număr de 82 cazuri încadrate ca fiind limfoame cu afectare a sânului. Pentru acest studiu am clasificat limfoamele urmărind criteriile histologice REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms)(23) și recomandările Organizației Mondiale a Sănătății(24–26).

Trebuie subliniat faptul că limfoamele se numără printre puținele entități patologice capabile să producă determinări secundare la nivelul sânului, acestea reprezentând, după unele studii, mai mult de 25% din totalul metastazelor cu localizare mamară(27–30). În aceste situații, antecedentele hematologice maligne sunt de ajutor pentru diagnosticul tumorilor secundare mamare, însă, cu toate acestea, tumora mamară poate fi manifestarea inițială al unui proces sistemic.

Limfoamele sânului pot fi încadrate drept limfoame primare sau secundare. Termenul de limfom primar este utilizat atunci când sânul este principalul sau, cel mai frecvent, singura localizare decelabilă a bolii. Limfomul este considerat secundar atunci când boala prezintă afectare sistemică, generalizată, și în acest tablou există și o leziune a sânului. Această clasificare este arbitrară și se referă strict la momentul diagnosticului, existând posibilitatea ca unele cazuri considerate inițial primare să evolueze, într-un timp mai scurt sau mai lung, către o boală cu manifestări sistemice.

Există o multitudine de criterii folosite pentru a încadra limfoamele sânului, însă cea mai utilizată în literatura de specialitate este clasificarea lui Wiseman și Liao. După acești autori, pentru a putea considera limfomul primar al sânului, următoarele condiții trebuie îndeplinite(31):

- manifestarea clinică trebuie să fie în aria de proiecție a sânului, iar între țesutul mamar și tumoră trebuie să existe proximitate;
- pacienta nu are un istoric de limfom și nici manifestările unei boli diseminate în momentul diagnosticului;
- diagnosticul de limfom este demonstrat anatomopatologic;
- numai implicarea ganglionară ipsilaterală este acceptată în contextul în care se dezvoltă simultan cu tumora primară a sânului.

Folosind aceste criterii am putut încadra 45 de cazuri de limfoame ca fiind limfoame primare ale sânului. Cazurile care nu au îndeplinit aceste criterii au fost considerate secundare. Rolul chirurgului pentru cazurile secundare de limfom este acela de a facilita demersul diagnostic prin realizarea unei biopsii capabile să ofere certitudinea anatomopatologică. Această patologie cu determinism secundar mamar este tratată și urmărită de colegii hematologi

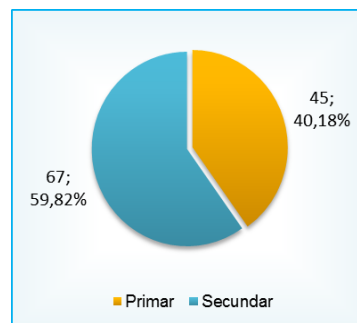
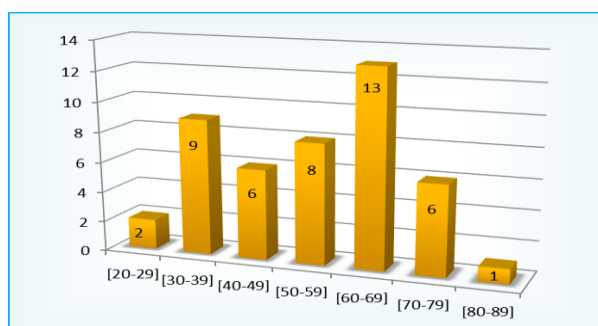


Figura 13 Clasificarea limfoamelor mamare

și oncologi, și cel mai frecvent nu necesită gesturi chirurgicale suplimentare. Din aceste motive, studiul de față, a urmărit selectiv cazurile de limfom primar al sânului. O parte dintre acestea au fost reclasificate în timpul studiului, pe baza investigațiilor suplimentare (biopsie medulară, computer tomografie), ca fiind tumori secundare în tabloul unei boli generalizate.

Analiza datelor demografice

Pentru lotul nostru analiza vârstei în momentul diagnosticului ne indică o repartizare bimodală cu afectare atât a pacienților tinere cât și a celor în etate.



Repartiția pe grupe de vârstă a limfoamelor primare

Analiza datelor preoperatorii

Analiza manifestărilor clinice

Cea mai frecventă manifestare clinică a fost reprezentată de apariția unei formațiuni tumorale. Dimensiunea medie a leziunilor în momentul diagnosticului a fost de 3,7 cm.

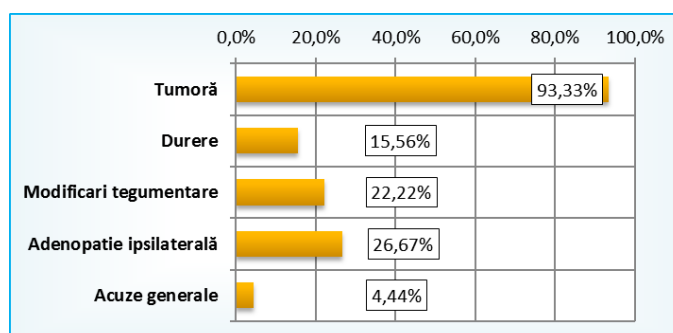


Figura 14 Analiza manifestărilor clinice

Din punct de vedere al manifestărilor clinice, limfoamele mamare sunt încadrate în literatură ca fiind tipul A în cazul în care nu prezintă simptomatologia tipică hematopatiilor maligne și tipul B atunci când asociază febră, scădere semnificativă în greutate, diaforeză(32). Foarte rar, (2 cazuri) pacienții încadrați ca limfom primar au prezentat acuze generale, cel mai adesea simptomatologia tipică (tip B) caracterizând lotul de limfoame secundare. Pentru majoritatea pacientelor principala manifestare clinică a fost apariției unei formațiuni tumorale palpabile la nivelul sânului. O minoritate dintre cazuri a fost asimptomatică, leziunile fiind decelate cu ajutorul investigațiilor imagistice.

Pentru limfoamele mamare tipul A, deoarece simptomatologia este frustă și nespecifică, asociat cu frecvența scăzută a limfoamelor mamare, diagnosticul rareori poate fi suspiciat înaintea examenului anatomo-patologic și analizei imunohistochimice.

Adenopatiile ipsilaterale au fost prezente într-un procent crescut (26,6%) în cadrul semnelor inițiale pentru pacienții din cadrul studiului nostru. Aceasta este o caracteristică clinică definitorie a limfoamelor, prezența și localizarea adenopatiilor stând la baza clasificării și stadializării acestei patologii.

Repartiția în funcție de sediul tumorii

În cazul limfoamelor tumora a fost decelată mai frecvent la nivelului sânului drept. Deși nu există o diferență marcată a distribuției, faptul că această situație a fost întâlnită doar pentru acest lot, poate să ridice suspiciunea unor condiții favorizante de ordin anatomic pentru aria de drenaj supra-diafragmatică deservită de ductul limfatic drept. Un număr de 3 cazuri au prezentat leziuni multiple multi-centrice sau multi-focale.

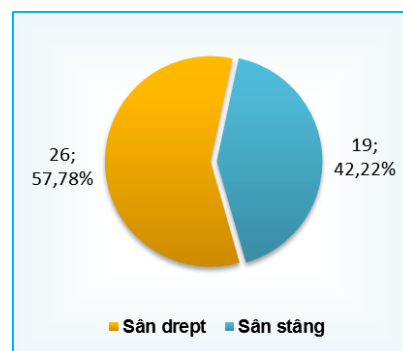


Figura 15 Repartiția în funcție de sediul tumorii

Analiza datelor imagistice de diagnostic

În cadrul lotului nostru mamografia a fost efectuată pentru 29 (64,44%) dintre cazuri. Investigația a evidențiat tumora în majoritatea cazurilor, dar a încadrat leziunea BI-RADS IV sau V pentru 16 dintre cazuri.

Ecografia mamară a fost efectuată pentru 32 (71,11%) dintre paciente. În final ecografia a încadrat în clasele IV sau V BI-RADS 21 (65,6%) dintre cazuri. Rezultatele studiului nostru arată o sensibilitate mai bună a ecografiei, comparativ cu mamografia pentru detecția limfoamelor mamare. Pentru un număr de 14 cazuri de limfom mamar primar au fost menționați ganglioni axilari măriți de volum, hipoecoici, mobili. Ecografia facilitează detecția adenopatiilor axilare, informațiile astfel obținute fiind extrem de utile în etapa preoperatorie pentru a realiza stadializarea cazurilor de limfom și a orienta managementul terapeutic, facilitând selecția pacienților pentru chimioterapie.

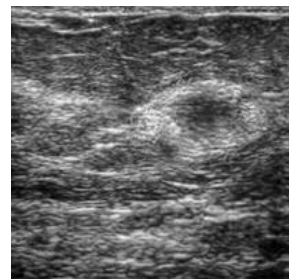


Figura 16 Ecografie ganglion axilar

Analiza rezultatelor histopatologice și imunohistochimice

Tabelul III Variantele histologice de limfom mamar	
Histologie	Număr (%)
Limfom Non-Hodgkin celulă B	33 (73,34%)
Limfom TLAM	5 (11,12%)
Limfom Burkitt sau asemănător	2 (4,44%)
Limfom Non-Hodgkin cu celulă T	2 (4,44%)
Alt tip sau neclasificat	3 (6,66%)
Total	45 (100%)

În lotul limfoamelor mamare cea mai întâlnită variantă histopatologică (33 de cazuri reprezentând 73,34%) a fost reprezentată de limfomul non-Hodgkin cu celulă B. Cinci cazuri (11,11%) au fost considerate limfoame asociate țesutului limfoid asociat mucoasei (TLAM). Un număr de două cazuri au fost clasificate drept asemănătoare limfomului Burkitt, însă fără a prezenta întotdeauna caracterele clasice ale diagnosticului anatomopatologic. Pentru două cazuri a fost precizat diagnosticul de limfom cu celulă T. Studiul nostru nu a cuprins paciente cu limfom mamar anaplastic cu celulă mare asociat unui implant cosmetic sau reconstructiv.

Stadializare

Stadializarea limfoamelor Hodgkin și Non-Hodgkin, indiferent de organul afectat, este diferită de cea a neoplasmelor epiteliale, dar îndeplinește un rol asemănător stadializării TNM a acestora din urmă. Cea mai utilizată modalitate de stadializare se numește Ann Arbor și are la bază numărul și localizarea leziunilor de limfom. Pentru lotul pacienților cu limfom primar mamar 31 de cazuri au fost încadrate în stadiul I-E și 14 în stadiul II-E.

Analiza managementului terapeutic

Analiza mijloacelor de tratament

Până în trecutul recent, intervenția chirurgicală era considerată standardul pentru tratamentul limfoamelor mamare(33). În prezent această dogmă nu mai este valabilă, iar rolul chirurgiei a pierdut o parte din importanță, procedurile chirurgicale fiind executate în scop diagnostic sau de necesitate, pentru asanarea complicațiilor locale.

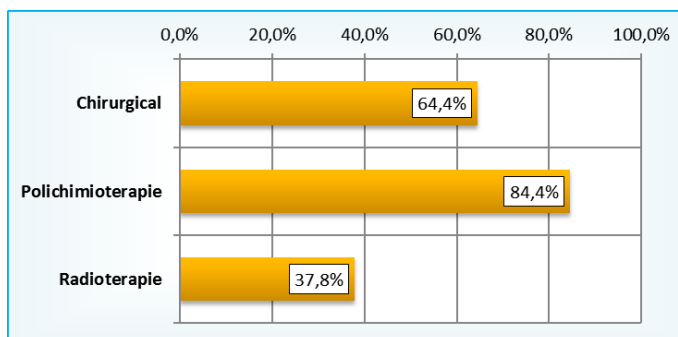


Figura 17 Analiza mijloacelor de tratament

Un număr de 29 proceduri chirurgicale au fost efectuate pentru pacienții aparținând lotului de limfoame primare mamare, dar cei mai mulți pacienți din studiu au primit terapie combinată, incluzând poli-chimioterapie și/sau radioterapie.

Tratamentul optim al acestei patologii nu este complet definit. Societățile științifice Europene și din Statele Unite au propus ghiduri cu scopul de a standardiza strategiile terapeutice. Pentru toate limfoamele cu celulă B tratamentul optim recomandat este chimioterapia. Cel mai utilizat protocol este reprezentat de asocierea ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin și prednison (CHOP). Totodată mai multe studii au sugerat că asocierea cu radioterapie adjuvantă îmbunătățește controlul local(32,34).

Pentru limfoamele cu țesut limfoid asociat mucoasei (TLAM) în stadiul IE și II nu există consens, intervenția chirurgicală și radioterapia demonstrând rezultate similare(35,36). Pentru TLAM stadiul III și IV terapia preferată este chimio și radioterapia.

Analiza chirurgiei de exereză

Pentru pacientele din lotul nostru au fost efectuate 16 intervenții aparținând sferei de chirurgie conservatoare și 13 mastectomii.

Rolul chirurgiei în managementul terapeutic al limfoamelor mamare, dar mai ales tehnica chirurgicală ideală reprezintă în

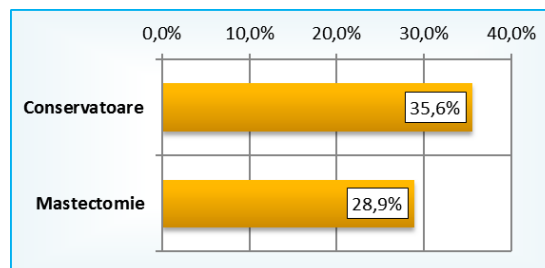


Figura 18 Analiza chirurgiei de exereză

continuare subiect de dezbatere. Uneori boala poate prezenta o continuare a evoluției locale, inclusiv sub tratament chimioterapic, până la momentul producerii complicațiilor, acestea necesitând intervenții chirurgicale de toaletare.

Pentru cazurile de tip TLAM tratamentul chirurgical radical oncologic (R0) este eficient și suficient. Mastectomia nu este efectuată de rutină, ci doar atunci când procedurile conservatoare nu sunt fezabile. Prognosticul tumorilor de acest tip este favorabil comparativ cu limfoamele cu celulă B mare și foarte rar ajung să evolueze către o boală generalizată.

Analiza chirurgiei axilare

Limfadenectomia axilară a fost realizată pentru 17 paciente. Aceasta a fost practică, de obicei în asociere cu mastectomia, pentru cazurile cu stadii avansate locoregional și adenopatii decelabile clinic. Invazia ganglionară a fost dovedită anatomopatologic pentru 14 paciente, 11 dintre acestea prezentând adenopatie ipsilaterală menționată la examenul clinic. Rolul limfadenectomiei pentru cazurile de limfom primar mamar reprezintă un subiect foarte disputat pentru senologi. Cu datele obținute pentru studiul de față, ce ne arată un grad mare de suprapunere între adenopatia decelabilă clinic sau imagistic și rata invaziei ganglionare dovedite anatomopatologic, autorul își pune problema dacă limfadenectomia pentru stadializare mai este oportună pacienților cu adenopatii decelabile și dacă aceste cazuri nu cumva ar putea fi considerate stadiul IIE, în lipsa procedurii, prin considerente clinice și imagistice. În acest context, evitarea limfadenectomiei axilare ar putea permite începerea mai rapidă a poli-chimioterapiei și scăderea morbidității asociate procedurii, însă este probabil să supra-stadializeze greșit o minoritate a cazurilor cu adenopatii reactive.

Analiza rezultatelor postoperatorii

Complicațiile post operatorii imediate sunt rare și de obicei fără impact major asupra morbidității, fiind gestionate conservator. Situațiile în care limforagia postoperatorie persistă o perioadă mai lungă sunt întâlnite mai frecvent (15,6%), o cauză posibilă fiind rata mai mare a invaziei ganglionare pentru acest lot.

Urmărirea la distanță și studiul complicațiilor tardive:

În timp ce recidiva locală a fost obiectivată pentru 2 pacienți, cazurile ce au necesitat în evoluție tratament oncologic pentru boală generalizată au fost în număr de 14. Acestea au prezentat de obicei afectare generalizată a grupelor ganglionare, atât periferice, cât și profunde, leziuni la nivelul splinei sau sistemului nervos central.

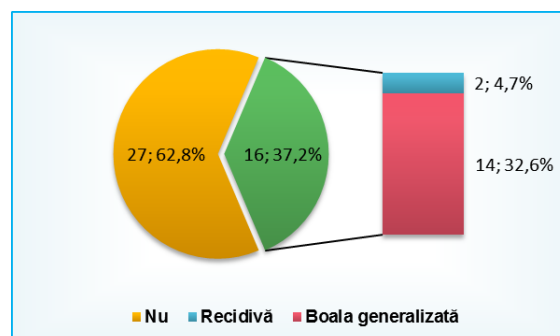


Figura 19 Analiza rezultatelor la distanță

Recidiva sistemică însă nu pare să fie influențată de amplexarea chirurgiei de exereză, din contră survine mai frecvent la cazurile pentru care a fost realizată o mastectomie. Atragem însă atenția asupra faptului că analiza directă a rezultatelor obținute de mastectomie și chirurgia conservatoare poate fi viciată de modul în care se face selecția pacienților pentru fiecare procedeu, mastectomia fiind utilizată preponderent pentru cazurile avansate locoregional.

Case Processing Summary				
Chirurgie	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Consevatoare	16	9	7	43.8%
Mastectomie	13	7	6	46.2%
Overall	29	16	13	44.8%

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.107	1	.001

Test of equality of survival distributions for the different levels of Chirurgie.

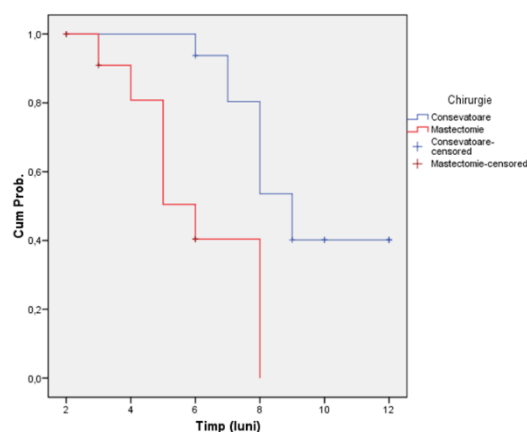


Figura 20 Analiză Kaplan-Meier a procedurilor de chirurgie conservatoare și mastectomie pentru evenimentul recidivă locală

Perspective dezvoltate de lucrare

Modalități de optimizare a protocolului diagnostic

Nu putem să începem un capitol de diagnostic a patologiei tumorale mamare fără să abordăm tematica problematică a screening-ului, pentru că cea mai importantă reducere a mortalității determinate de cancerul mamar a fost obținută în țările dezvoltate prin programe de depistare în masă(37,38). Succesul metodei se datorează, mai ales, detecției unor modificări patologice în cazul unor paciente asimptomatice. Astfel se ajunge, în final, la îngrijirea unui segment de patologie malignă în stadii incipiente, infra-clinice, ce necesită intervenții și tratamente limitate, dar cu beneficii maxime pentru pacient, și eforturi minime din partea sistemului sanitar și social.

Examenul și stadializarea clinică și imagistică nu oferă suficienți factori prognostici sau predictivi pentru a putea anticipa evoluția bolii, răspunsul la terapia disponibilă sau procedura chirurgicală cea mai adecvată. Dimensiunea tumorilor este utilizată frecvent drept factor prognostic, dar aceasta pare să ofere mai degrabă informații legate de stadiul actual al bolii și mai puțin despre evoluția acesteia în viitor. Folosind criterii clinice nu putem explica de ce o pacientă cu o tumoră uriașă are o evoluție favorabilă prin simpla excizie a acesteia, în timp ce o pacientă cu o leziune de mici dimensiuni, pentru care a fost epuizat tot arsenalul terapeutic disponibil, prezintă progresie către boală metastatică.

Decelarea clinică a adenopatiilor nu certifică invazia tumorală a acestora. Inclusiv pentru cazurile de tumori non-epiteliale din studiul nostru, prezența adenopatiei în cazul limfoamelor a fost urmată aproape întotdeauna de confirmare anatomopatologică a invaziei ganglionilor excizați, în timp ce pentru sarcoame, doar 8,6% dintre adenopatiile investigate au prezentat invazie tumorală, restul având caracter reactiv.

Între mijloacele imagistice, mamografia rămâne principalul mijloc de depistare a cancerului mamar datorită simplității realizării, costului redus, rapidității interpretării și independenței de operator a rezultatelor(39). Această metodă de detecție are însă rezultate modeste pentru variantele histopatologice non-epiteliale. Rata crescută a sub-diagnosticării, pentru acest tip de tumori, ne determină să recomandăm asocierea unei metode imagistice complementare, ieftină și accesibilă, precum ecografia mamară.

Actualmente, mijloacele diagnostice non- sau minim-invazive utilizate de rutină conferă datelor obținute preoperator un caracter orientativ, ce poate fi contrazis de examinarea finală anatomopatologică a pieselor de excizie.

Examenul anatomopatologic este standardul de aur pentru diagnosticul de certitudine al neoplaziilor. Totodată informațiile furnizate de această examinare au permis studiul etiologiei, patogeneniei tumorale și definirea relațiilor clinico-patologice. Progresele tehnologice au facilitat, mai departe, identificarea caracteristicilor morfologice și a markerilor imunohistochimici. Am putut conștientiza astfel heterogenitatea bolii neoplazice mamare, prin definirea unor entități patologice noi în funcție de aceste teste, iar rolul examenului anatomopatologic a căpătat o valență nouă, ezoterică, aceea de prevestire prin furnizarea factorilor cu relevanță prognostică.

Ne dorim ca aceste răspunsuri să putem să le oferim înainte aplicării unui tratament, în condițiile în care tehnologia și mijloacele de diagnostic permit acest lucru, deoarece un diagnostic corect și complet preoperator permite orientarea algoritmului terapeutic și optimizarea rezultatelor obținute.

Pentru acest demers, non-operator, citologia oferită de puncția cu ac fin se poate dovedi incompletă, deoarece nu oferă informații privind arhitectura histologică a specimenului și pentru că tehnologia folosită în România nu permite efectuarea testelor imunohistochimice.

În acest context, biopsia instrumentală (fragment tisular obținut cu pistol de biopsie) este o alternativă mult mai atractivă decât biopsia cu ac fin deoarece oferă mult mai multe informații pentru a putea recunoaște și caracteriza leziunile(40,41). Adicional, evaluarea imunohistochimică a tumorilor poate fi realizată pe mostra obținută și poate orienta alegerea procedurii chirurgicale optime.

Progresul tehnologic va determina creșterea fiabilității acestor metode, favorizând altfel diagnosticul non-operator ce va permite o planificare precisă a managementului terapeutic cu evitarea sub- sau supra-tratamentului. Beneficii pot fi astfel obținute pentru întreg arsenalul terapeutic, de la selecția pacienților ce necesită chimio- sau radio- terapie și până la morbiditatea generată de intervențiile chirurgicale cu scop diagnostic și reintervențiile ce se impun pentru cazurile cu neconcordanță între examenul histopatologic extemporaneu și examenul definitiv.

Ambele centre ce au furnizat cazuistica studiului nostru beneficiază de o dotare cu sistem de biopsie Bard Magnum ce a permis efectuarea procedurilor diagnostice. Acest mijloc a fost folosit cu succes din ce în ce mai des în ultimii ani, în detrimentul biopsiei aspirative, însă pentru multe cazuri depindem în continuare de examenul histopatologic extemporaneu pentru diagnostic, dar mai ales pentru evaluarea marginilor de rezecție.

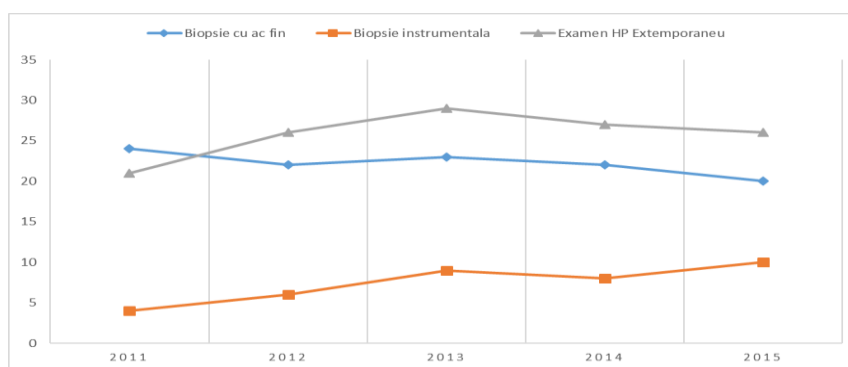


Figura 21 Evoluția frecvenței de utilizare a mijloacelor de biopsie

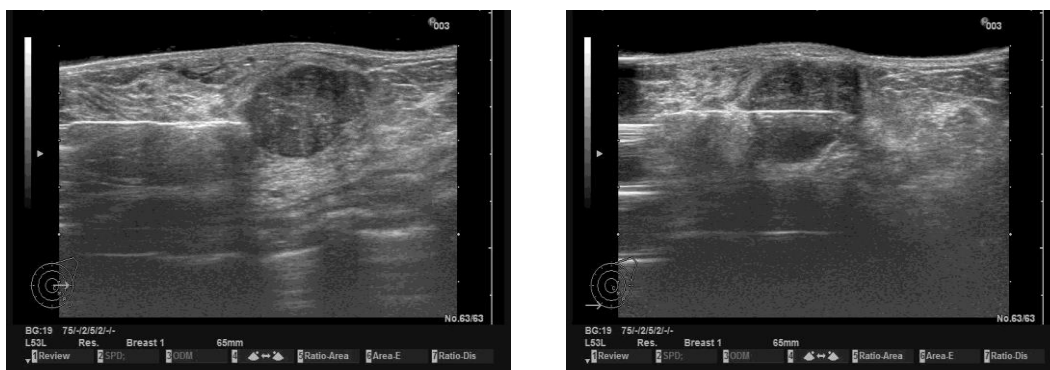


Figura 22 Biopsie instrumentală sub ghidaj ecografic



Figura 23 Trocar și ac pentru biopsie instrumentală. Specimen tisular obținut.

Modalități de optimizare a tratamentului chirurgical

La ora actuală nu mai este suficient să fi un chirurg bun pentru a trata cancerul de sân. Deși chirurgul ocupă un loc central, de pivot, tratamentul cancerului de sân a devenit multi-modal și se realizează în echipe multi-disciplinare. De calificarea, experiența și colaborarea acestor membrii depind rezultatele excepționale ce pot fi obținute în terapia neoplasmelor mamare. Pentru a facilita această comunicare între specialiști poate fi utilă întrunirea periodică a comisiilor oncologice care să pună în discuție cazurile dificile.

Ghidurile internaționale recomandă în plus formarea unor centre de tratament al sânelui capabile să concentreze un minim de 150 de cazuri tratate pe an(42). Cazurile din componența prezentului studiu au fost prelucrate în două centre (Institutul Oncologic București și Spitalul Clinic ”Colțea”) ce îndeplinesc acest deziderat.

Considerăm că managementul terapeutic al tumorilor mamare trebuie personalizat în funcție de boală, dar și de pacient. Un alt element pe care îl considerăm extrem de important și care, de altfel, stă la baza realizării acestui studiu, este reprezentat de biologia tumorală. Varianta histopatologică a tumorii, prezența sau absența anumitor receptori sau expresia anumitor gene creează profilul tumoral, iar tratamentul trebuie ”croit” și adaptat acestuia.

Având ca scop extirparea completă a tumorii și obținerea unui rezultat estetic satisfăcător, chirurgia conservatoare clasică își întâlnește limitele în cazul tumorilor voluminoase sau pentru unele localizări, nefavorabile abordului de acest fel. Majoritatea autorilor consideră că o procedură conservatoare clasică ce excizează mai mult de 20% din volumul glandei mamare poate fi urmată de un rezultat inestetic(43). În studiul nostru pentru unele dintre aceste situații am încercat să evităm mastectomia și să păstrăm caracterul conservator al operației făcând apel la tehnicile oncoplastice. Avantajul lor constă în faptul că permit excizia unui volum glandular mai mare în timp ce păstrează o eficacitate similară chirurgiei conservatoare în ceea ce privește recidivele postoperatorii și rezultate estetice satisfăcătoare(44). Având în vedere că există cel puțin câte o abordare chirurgicală oncoplastică pentru fiecare cadran în parte, este clară tendința de a se trece către un tratament din ce în ce mai individualizat al cancerului mamar. Atunci când excizia cu margine de siguranță oncologică a tumorilor nu poate fi realizată în siguranță, mastectomia este de preferat, impactul estetic și psihologic al acesteia putând fi atenuat prin tehnici de reconstrucție imediată sau tardivă (45–47).



Figura 24 Caz pentru care a fost utilizata tehnica oncoplastică ”batwing,,

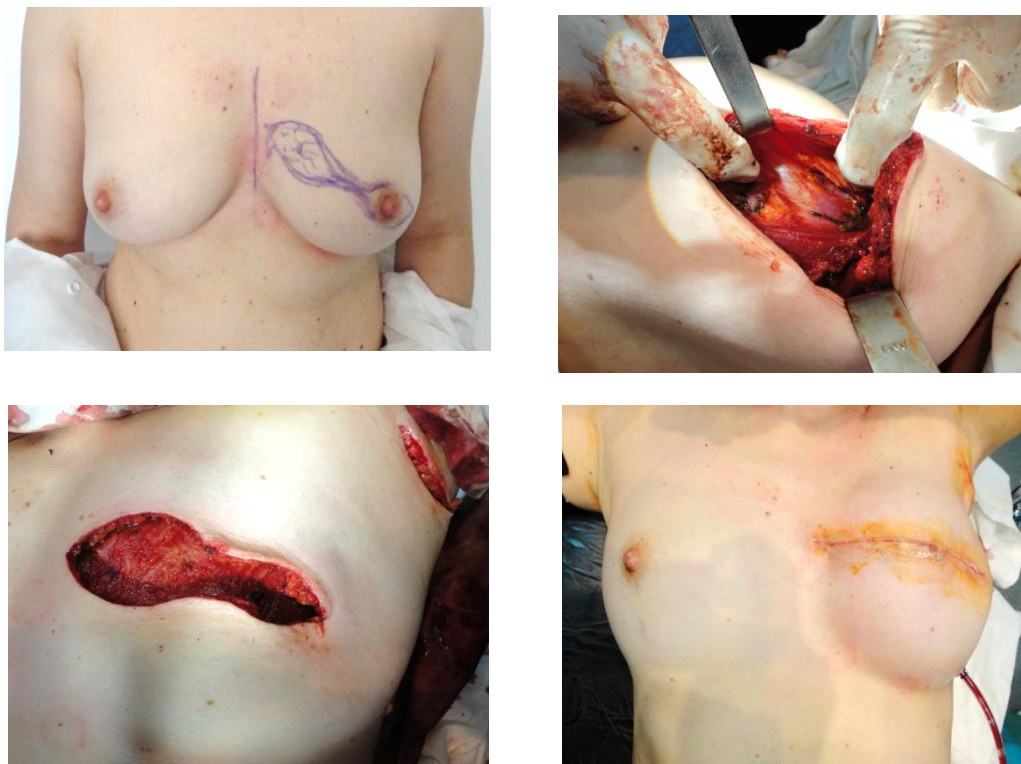


Figura 25 Mastectomie radicală modificată urmată de reconstrucție imediată cu implant

Concluzii generale

1. Patologia non-epitelială reprezintă un grup tumoral heterogen al oncologiei mamare, ce cuprinde: sarcoamele primare mamare, tumorile Phyllodes și limfoame primare de sân.
2. Acestea alcătuiesc o minoritate a patologiei, incidența lor însumată realizând în analiza noastră 2,94% din totalul neoplaziilor mamare investigate.
3. Studiul prezent raportează pentru perioada propusă analiza cazurilor de neoplasm mamar non-epitelial, acestea fiind împărțite în trei loturi de studiu reprezentate de 102 (1,187 %) sarcoame, 39 (0,454%) de tumori Phyllodes maligne și 112 (1,30%) de limfoame primare și secundare ale sânului.
4. În pofida unor asemănări cu adenocarcinoamele și a incidenței scăzute, sarcoamele ocupă un loc important în patologia neoplazică mamară datorită prognosticului rezervat.
5. Pentru lotul sarcoamelor analiza vârstei în momentul diagnosticului ne indică o incidență maximă în decadele V și VI de vârstă.
6. Din punct de vedere clinic sarcoamele mamare se manifestă cel mai adesea prin formațiuni tumorale de dimensiuni crescute, relativ bine delimitate, altfel că, în stadiile incipiente pot fi cu ușurință considerate tumori benigne, creșterea rapidă și vârsta pacientei fiind singurele elemente de îngrijorare.
7. Modificările radiologice sunt nespecifice și pot determina subevaluarea încadrării BI-RADS, motiv pentru care este recomandată asocierea altor mijloace imagistice complementare, precum ecografia și IRM.
8. Diagnosticul histopatologic poate fi dificil și necesită imunohistochimie cu colorații speciale pentru diagnosticul diferențial.
9. În lotul sarcoamelor mamare cea mai întâlnită variantă histopatologică a fost reprezentată de angiosarcom, subtip cu caracter invaziv pronunțat, ce necesită rezecții largi și este asociat unui prognostic nefavorabil.
10. Pe baza istoricului de radioterapie (Z92.3) și a criteriilor Cahan am putut încadra 17 de cazuri ca fiind sarcoame secundare, acestea fiind mai frecvent variante cu grad de diferențiere scăzut (G3) și histotip de angiosarcom.
11. În algoritmul terapeutic al sarcoamelor în general, și al celor cu localizare mamară în particular, chirurgia reprezintă "vioara întâi" în orchestra mijloacelor terapeutice,

obiectivul fiind acela de a obține excizia în totalitate a țesutului tumoral, cu margini de rezecție în țesut sănătos microscopic (R0).

12. Tratamentul conservator este o alternativă viabilă și dorită a mastectomiei doar dacă obține rezultate oncologice similare, iar țesutul restant permite un rezultat estetic bun. În practică, am întâlnit frecvent situația în care raportul volum tumoral/volum glandular este nefavorabil, stadii avansate grefate de complicații locale dar și cea în care pacienta optează pentru mastectomie, astfel chirurgia de exereză a cuprins un procent crescut de mastectomii (72,73%).
13. Numărul redus metastazelor ganglionare evidențiate anatomopatologic ne face să recomandăm o modalitate de selecție a pacienților ce ar beneficia de pe urma limfadenectomiei axilare, cu scopul de a optimiza balanța dintre beneficiile aduse și morbiditatea suplimentară indusă de această procedură.
14. Analiza rezultatelor la distanță nu decelează diferențe semnificative statistic între cazurile de sarcom tratate prin tehnici de chirurgie conservatoare și mastectomie, cu condiția ca dezideratul rezecțiilor R0 să fie îndeplinit.
15. Tumorile Phyllodes sunt responsabile pentru mai puțin de 0,5% din totalul neoplaziilor mamare. Vârsta medie la momentul prezentării a fost de 49 de ani, diagnosticul clinic fiind sugerat de examinarea unei formațiuni tumorale cu caractere de benignitate dar cu dimensiuni mari și un ritm rapid de creștere.
16. În ceea ce privește diagnosticul imagistic nu există criterii radiologice care să diferențieze leziunile Phyllodes benigne de cele maligne.
17. Diagnosticul de certitudine necesită evaluare histopatologică, deoarece speciemenle citologice obținute prin biopsia cu ac fin pot rata elemente epiteliale și stromale necesare diagnosticului și nu pot diferenția caracterul leziunilor Phyllodes.
18. Tumorile Phyllodes maligne urmează profilul metastatic al sarcoamelor, generând determinări secundare ce cale hematogenă, astfel că incidența metastazelor ganglionare este mult mai mică decât a tumorilor epiteliale.
19. Tratamentul chirurgical a fost principalul mijloc de tratament al tumorilor Phyllodes, 94% dintre cazuri beneficiind de acest tip de tratament. Acesta a cuprins 23 de mastectomii și 14 cazuri pentru care au fost realizate procedee conservatoare.
20. Tratamentul chirurgical al tumorilor gigant poate necesita excizii largi și artificii tehnice care să evite tensiunea la nivelul plăgii de sutură datorate deficitului tegumentar.

21. Diagnosticul histopatologic preoperator este un element important pentru managementul terapeutic al patologiei Phyllodes, deoarece cazurile cu histologie malignă și diferențiere celulară redusă pot determina metastaze la distanță și un procent crescut al recidivei locale (26,5%).
22. Folosind criteriile Wiseman am putut selecta 45 de cazuri (0,52%) de limfom primar al sânului.
23. Din punct de vedere clinic acestea se manifestă cel mai frecvent prin apariția unei formațiuni tumorale, aparent benigne, fără asocierea manifestărilor generale, afectând bimodal atât grupele de vârstă tinere, cât și pe cele în vârstă.
24. În stadiile incipiente examenul radiologic este inefficient și nu poate fi utilizat ca modalitate de screening sau diagnostic, altfel diagnosticul imagistic trebuie realizat utilizând investigații suplimentare.
25. În lotul limfoamelor mamare cea mai întâlnită variantă histopatologică (33 de cazuri reprezentând 77,67%) a fost reprezentată de limfomul non-Hodgkin cu celulă B.
26. Rolul chirurgiei în managementul terapeutic al limfoamelor mamare, dar mai ales tehnica chirurgicală ideală reprezintă în continuare subiect de dezbatere.
27. La ora actuală, conform cu ghidurile Europene, scopul intervențiilor chirurgicale pentru limfoamele cu celulă B mare, ar trebui limitat pentru a ajunge la un diagnostic definitiv, în timp ce chimio/radioterapia sunt obligatorii.
28. Uneori, limfoamele pot prezenta o continuare a evoluției locale, inclusiv sub tratament chimioterapic, până la momentul producerii complicațiilor, acestea necesitând intervenții chirurgicale de toaletare.
29. Pentru limfoamele de tip TLAM tratamentul chirurgical poate fi eficient și suficient.
30. Recidiva sistemică însă nu pare să fie influențată de amploarea gestului chirurgical, din contră survine mai frecvent la cazurile pentru care a fost realizată o mastectomie, rezultatele fiind probabil influențate de modalitatea de selecție a pacienților pentru fiecare procedeu, mastectomia fiind utilizată preponderent pentru cazurile avansate locoregional.
31. Ameliorarea rezultatelor poate surveni prin recunoașterea particularităților clinice și evolutive, împreună cu adaptarea protocoalelor diagnostice și de tratament.

Atlas de histopatologie al neoplaziilor mamare non-epiteliale

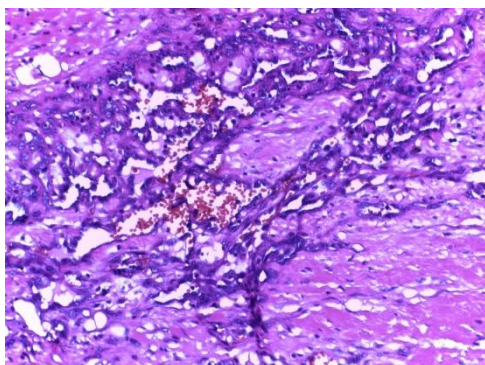


Figura 27 Angiosarcom mamar, col HE, 20x.

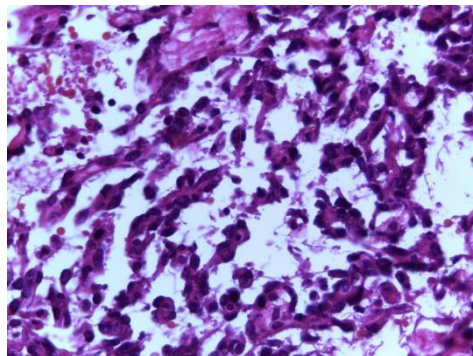


Figura 26 Angiosarcom mamar, col HE, 40x, atipii nucleare.

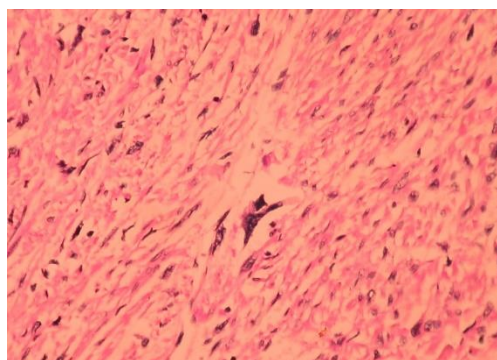


Figura 29 Leiomiosarcom, col VG, OB 40X

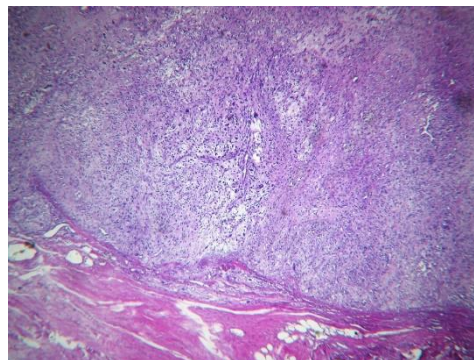


Figura 28 Tumoră Phyllodes malignizată col HE, 5x.

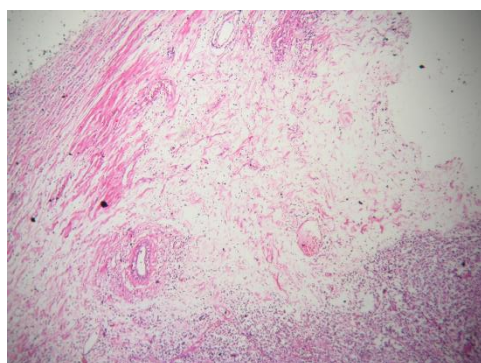


Figura 30 Limfom mamar, col HE, 5X

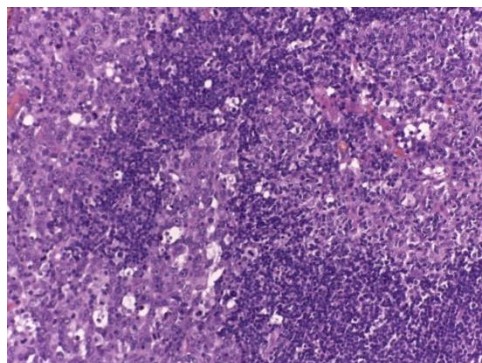


Figura 31 Metastază limfom mamar, col HE, 20x.

Acest Atlas a fost realizat prin amabilitatea și cu ajutorul Departamentului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic "Colțea,,.

Recunoaștere

„Această lucrare a fost cofinanțată din Fondul Social European, prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, proiect numărul POSDRU/159/1.5/S/138907 „Excelență în Cercetarea Științifică, Interdisciplinară, Doctorală și Postdoctorală, în Domeniile Economic, Social și Medical - EXCELIS”, coordonator Academia de Studii Economice din București.

Bibliografie

1. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii102-iii112.
2. Fletcher CDM, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC 2013.
3. Tim Pencavel, Christopher P. Allan, J. Meirion Thomas, Andrew Hayes. Treatment for breast sarcoma: a large, single-centre series.. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2011, 37 (8), pp.703. <10.1016/j.ejso.2011.04.006>. <hal-00715505>.
4. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, Grasso-LeBeau L, Lang JE. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *The Oncologist*. 2012 Mar 1;17(3):405–18.
5. Shah S, Rosa M. Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast: Clinical and Pathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):477–481.
6. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1948;1:3–29.
7. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS et al. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg* 2002; 184:356–358.
8. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Angiosarcoma after radiotherapy: A cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97:115– 117.
9. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, Le M, Auquier A, Mouriessé H, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jul;21(2):361–7.
10. Lee MC, Eatrides J, Chau A, et al. Consequences of axillary ultrasound in patients with T2 or greater invasive breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(1):72—77.
11. Yin M, Mackley HB, Drabick JJ, Harvey HA. Primary female breast sarcoma: clinicopathological features, treatment and prognosis. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31497.
12. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes Tumor of Breast: A Review Article. *ISRN Surg*. 2013;2013:1–10.
13. Jara-Lazaro AR, Tan PH. Molecular pathogenesis of progression and recurrence in breast phyllodes tumors. *Am J Transl Res*. 2009;1(1):23.
14. Noguchi S, Motomura S, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 1993; 53: 4071-4074.
15. Jacklin RK. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2006 Feb 16;59(5):454–9.
16. Wei J, Tan Y-T, Cai Y-C, Yuan Z-Y, Yang D, Wang S-S, et al. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. *Chin J Cancer* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2016 Sep 26]; Available from: http://www.cjcsysu.cn/abstract_AOP.asp?fr=doi&id=14-048
17. Deen SA, McKee GT, Kissin MW. Differential cytologic features of fibroepithelial lesions of the breast. *Diagn Cytopathol*. 1999 Feb;20(2):53–6.
18. Abdulcadir D, Nori J, Meattini I, Giannotti E, Boeri C, Vanzi E, et al. Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: Analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2014 Jul;40(7):859–64.
19. Grading Staging Report - Phyllodes Tumor of the Breast - Surgical Pathology Criteria - Stanford University School of Medicine [Internet]. [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://surgpthcriteria.stanford.edu/breast/phyllodesbr/grading.html>
20. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91: 185-194.
21. Acar T, Tarcan E, Hacıyanlı M, Kemer E, Peskersoy M, Yigit S, et al. How to approach phyllodes tumors of the breast? *Turk J Surg*. 2015 Dec 8;31(4):197–201.
22. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J*. 2001;77(909):428–435.

23. Sander CA, Flaig MJ, Kaudewitz P, Jaffe ES. The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. *Am J Dermatopathol*. 1999 Jun;21(3):274–8.
24. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
25. Weltgesundheitsorganisation, Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: [... reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, October 25 - 27, 2007]. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2008. 439 p. (World Health Organization classification of tumours).
26. Loughrey MB. WHO reclassification of breast lymphomas. *J Clin Pathol*. 2004 Nov 1;57(11):1213–4.
27. Di Nubila B, Meroni S, Bonello L, Peccatori F, Cassano E, Bellomi M. Breast ductal carcinoma and metastatic lymphoma to the contralateral breast in patient with cutaneous non-Hodgkin lymphoma. *Hippokratia*. 2011;15(1):84.
28. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR, Routbort MJ, Martin AW, Medeiros LJ. Lymphomas Involving the Breast: A Study of 106 Cases Comparing Localized and Disseminated Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008 Sep;32(9):1299–309.
29. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, McMillan A, Horning S. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):25–30.
30. Gualco G, Chioato L, Harrington WJ, Weiss LM, Bacchi CE. Primary and Secondary T-cell Lymphomas of the Breast: Clinico-pathologic Features of 11 Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009 Jul;17(4):301–6.
31. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972 Jun;29(6):1705–12.
32. Yang H, Lang R, Fu L. Primary breast lymphoma (PBL): A literature review. *Clin Oncol Cancer Res*. 2011 Sep;8(3):128–32.
33. Anthony RM, Judith AF, Nancy LH: Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1993, 17:574-87.
34. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21–26.
35. NCCN Guidelines Version 2.2016 Breast Cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, accessed by Razvan Scăunașu on 9/24/2016.
36. Avenia N, Sanguinetti A, Ciocchi R, Bistoni G, Trastulli S, D'Ajello F, et al. World Journal of Surgical Oncology. *World J Surg Oncol*. 2010;8:53.
37. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012 Sep 1;19(Supplement 1):14–25.
38. Massat NJ, Diben A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2016 Mar 1;25(3):455–62.
39. Voiculescu Ș. Ghid de senologie benignă. București: Editura Universitară “Carol Davila”; 2011.
40. U. Simi, D. Moretti, P. Iacconi et al., “Fine needle aspiration cytopathology of phyllodes tumor. Differential diagnosis with fibroadenoma,” *Acta Cytologica*, vol. 32, no. 1, pp. 63–66, 1988.
41. D. C. Chhieng, J. F. Cangiarella, J. Waisman et al., “Fine-needle aspiration cytology of spindle cell lesions of the breast,” *Cancer*, vol. 87, pp. 359–371, 1999.
42. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(suppl 5):v8–30.
43. Bulstrode NW, Shortri S. Prediction of cosmetic outcome following conservative breast surgery using breast volume measurements. *Breast*. 2001;10:124–6.
44. R. Scăunașu, B. Popescu, C. Bălălaşu, I. Horhoianu, C. Cozma, S. Voiculescu, Surgical Oncoplastic Technique For Giant Fibroadenoma, *Research And Science Today Journal*, Sup. No. 3, 127-131, 2014.
45. Scaunasu, Razvan V.; Burcoș, Traean; Voiculescu, Ștefan; Popescu, Bogdan A.; Bertesteanu, Șerban V.; Bălălaşu, Oana-Denisa; Bacalbasa, Nicolae; and Bălălaşu, Cristian “Conservative surgery of breast cancer in women; psychological benefits,” *Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 3: 1, Article 3*, 2015.
46. Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC, McKelvey MT, Gordillo G, Nuovo GJ, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World J Surg Oncol*. 2008;6(1):117.
47. Howard-McNatt M. Patients opting for breast reconstruction following mastectomy: an analysis of uptake rates and benefit. *Breast Cancer Targets Ther*. 2013 Feb;9.