

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ
CLINICA DE OBSTETRICĂ – GINECOLOGIE
SPITALUL UNIVERSITAR DE URGENȚĂ BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

STRATEGIA TERAPEUTICĂ A CANCERULUI MAMAR ÎN FUNCȚIE DE SUBTIPUL MOLECULAR

**Coordonator științific:
PROF. UNIV. DR. MONICA CÎRSTOIU**

**Doctorand:
DR. VLAD GEORGIAN MUNTEANU**

**BUCUREȘTI
2018**

MULȚUMIRI

- *Doamnei Prof. Univ. Dr. Monica Cîrstoiu, pentru sugestiile oferite încă de la începutul studiilor, idei ce mi-au fost de un real folos în elaborarea și finalizarea acestei teze;*
- *Domnului Prof. Univ. Dr. Petrache Vârtej, pentru încurajarea începerii studiilor doctorale, pentru încrederea acordată în cercetarea temei și pentru înțelepciunea, răbdarea și profesionalismul cu care m-a îndrumat pe tot parcursul elaborării acestei lucrări;*
- *Domnului doctor Dan-Corneliu Jinga, coordonatorul departamentului de Oncologie din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, în timpul realizării tezei, pentru perspectiva de înțelegere a unor valențe noi în ceea ce înseamnă concept de interdisciplinaritate;*
- *Conducerii Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București;*
- *Tuturor celor care, direct sau indirect, au contribuit la realizarea și finalizarea acestei cercetări;*

CUPRINS

INTRODUCERE.....	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTINȚELOR ÎN DOMENIU	6
1. EPIDEMIOLOGIA NEOPLASMULUI MAMAR.....	6
2. ISTORICUL ÎNGRIJIRII PACIENTEI CU NEOPLASM MAMAR.....	7
FACTORI DE PROGNOSTIC ȘI MARKERI TUMORALI ÎN CANCERUL MAMAR.....	8
FACTORI DE PROGNOSTIC	8
TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI MAMAR	8
MASTECTOMIA RADICAL TIP HALSTED.....	8
MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ TIP PATEY	8
MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ TIP MADDEN.....	9
MASTECTOMIA RADICALĂ EXTINSĂ.....	10
MASTECTOMIA RADICALĂ CU HIMERIZAREA MUȘCHILOR PECTORALI..	10
MASTECTOMIA TOTALĂ	10
MASTECTOMIA SUBCUTANATĂ.....	10
MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ CU LIMFADENECTOMIE AXILO- TRANSPECTORALĂ.....	11
COMPLICAȚIILE MASTECTOMIEI.....	11
PROCEDEE CONSERVATOARE - INDICAȚII PENTRU CHIRURGIA LIMITATĂ.	11
MASTECTOMIILE PARȚIALE.....	12
DISECȚIA LIMFONODULILOR AXILARI	12
BIOPSIA GANGLIONULUI SANTINELĂ	12
DEPENDENȚA HORMONALĂ A GLANDEI MAMARE ȘI HORMONOTERAPIA.....	13
DEPENDENȚA HORMONALĂ A GLANDEI MAMARE	13
HORMONOTERAPIA.....	13
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	14
INTRODUCERE.....	14
SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	15
MATERIAL ȘI METODĂ.....	16
REZULTATE.....	16
DISTRIBUȚIA LOTULUI STUDIAT ÎN FUNCȚIE DE SUBTIPUL MOLECULAR.	16
CARACTERISTICI DEMOGRAFICE	17
ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA	17

MANAGEMENT CHIRURGICAL.....	21
GANGLION SANTINELĂ	22
GANGLIONI INVADAȚI.....	25
REZULTAT HISTOPATOLOGIC.....	29
TIPUL HISTOPATOLOGIC	29
DISCUȚII.....	31
CONCLUZII	34
BIBLIOGRAFIE	35

INTRODUCERE

Lucrarea de față, dedicată uneia dintre primele localizări maligne la nivel mondial, este motivată de gravitatea neoplasmului mamar ca problemă de sănătate publică.

Debutul insidios și deficiența programelor naționale de screening al populației reprezintă principalele cauze care stau la baza stabilirii tardive a diagnosticului, în stadii avansate, când rezervele terapeutice sunt limitate și șansele de supraviețuire scăzute.

Rezultatul este valoarea crescută a morbidității și mortalității prin cancer de sân care se regăsesc încă în multe state, atât europene cât și de la nivel mondial.

Tema abordată deși se adresează predominant analizei strategiilor terapeutice în cancerul de sân în funcție de subtipul molecular, se înscrie în eforturile de conectare ale managementului cancerului de sân la imperativul medicinei preventive, al promovării sănătății, al gestionării optime a resurselor relativ limitate de care dispune sistemul românesc de sănătate.

Alături de contribuția la modelarea strategiei terapeutice al neoplasmului mamar în funcție de subtipul molecular, lucrarea încearcă să aducă un spor general de cunoaștere care să permită eradicarea cancerului de sân, în etapele incipiente de dezvoltare.

STADIUL ACTUAL AL CUNOȘȚINȚELOR ÎN DOMENIU

1. EPIDEMIOLOGIA NEOPLASMULUI MAMAR

Cancerul mamar este neoplazia cea mai frecventă la sexul feminin, însumând peste 25% din totalitatea malignităților diagnosticate la sexul feminin [1,2]. Neoplasmul mamar ocupă locul întâi între cauzele de deces prin cancer la femei totalizând circa 32% din toate cancerele feminine și 18% din decesele prin neoplazii, cu peste 1.000.000 cazuri noi/an pretutindeni în lume și circa 373.000 de decese/an. La nivel global sunt raportate 521.000 de decese [3,4].

Majoritatea deceselor în cancerele mamare sunt datorate recidivelor sau bolii metastatice. Un procent ce variază între 25-50% dintre paciente, în funcție de stadiul inițial și biologia tumorală, vor dezvolta metastaze după tratamentul initial [4-7].

În Uniunea Europeană, incidența brută a cancerului mamar este de 109,9 cazuri/100000 femei/an, iar mortalitatea de 38,4 decese/100000 femei/an, cu variații geografice importante. De asemenea când discutăm de Europa, incidența cancerului mamar ocupă locul întâi încă din anul 2012, cu o pondere de 13,45%, iar decesele secundare acestuia, au o proporție de 7,48%, fiind responsabile de a treia cauză de mortalitate, după cancerul pulmonar și cel gastrointestinal [7-9].

Belgia, Danemarca și Franța au cele mai multe cazuri noi raportate la 100000 de locuitori cu 111,9, 105 și respectiv 104 cazuri la suta de mii de locuitori [6,10].

Dacă acum 15 ani, era clar că mortalitatea prin cancerul mamar era în scădere în majoritatea țărilor vestice, ca o consecință a educației, programelor intensive de screening ce deveniseră funcționale și datorită terapiei mai eficace, în prezent, din păcate, incidența cancerului mamar continuă să crească ușor în fiecare an, iar mortalitatea s-a modificat nesemnificativ în ultimii 20 de ani, menținându-se extrem de ridicată [10-13].

În România, în anul 2001, s-au înregistrat aproximativ 6660 cazuri noi și 3000 decese, cifre care corespund unei incidențe de 58/100000/an și unei mortalități de 26/100000/an în populația feminină. Tendința la acel moment era de continuă creștere, dar fără modificarea mortalității, care se menținea constantă în ultimii 20 de ani (60-70%), anteriori evaluării din 2001[3,7,8,12] .

În anul 2016, cancerul mamar era de departe cea mai frecventă tumoră malignă diagnosticată la femeile din România, cu peste 8981 cazuri noi diagnosticate și aproximativ 3244 de decese. Incidența cancerului mamar este de 66,2/100000 locuitori iar mortalitatea de 21,6/100000 în populația de sex feminin[3,7,8,12].

2. ISTORICUL ÎNGRIJIRII PACIENTEI CU NEOPLASM MAMAR

Istoria naturală a cancerului mamar se referă la totalitatea factorilor care determină creșterea tumorii și diseminarea ei, incluzând creșterea și înmulțirea celulelor tumorale, migrarea acestora, împreună cu reacția antitumorală a organismului față de situația anormală provocată de prezența neoplaziei maligne în sân.

Istoria naturală a cancerului sânelui este caracterizată printr-o durată lungă și o eterogenitate marcată între pacienți. Cancerul sânelui este una dintre cele mai lente tumori și, drept consecință, atât perioada preclinică - înainte de diagnostic, cât și faza clinică se măsoară în ani și decade. Există și bolnave cu forme foarte agresive. Unele au forme cu evoluție atât de lentă, încât este greu de demonstrat că terapia are vreun efect asupra supraviețuirii. În timpul fazei clinice, există posibilitatea unor mutații clonale, care determină progresia bolii, fiind probabil că aproape toate bolnavele să aibă clone multiple, fiecare cu caracteristicile sale de creștere, metastazare, sensibilitate la terapia medicamentoasă.

Istoria naturală a cancerului sânelui a fost abordată în multiple studii pe bolnave cu cancer netratat. Studiul clasic al lui Bloom a scos în evidență istoria naturală a cancerului sânelui urmărind 365 de bolnave în perioada 1805-1933. 250 dintre acestea au avut diagnostic histopatologic de cancer. În cadrul acestei cercetări, nu au fost bolnave cu stadiul I, 2,4% au fost stadiul II, 23% au fost stadiul III și 74% au fost stadiul IV (sistem Manchester). S-a raportat o supraviețuire de 34% la 10 ani pentru grupul tratat și 3,6%, pentru grupul netratat; supraviețuirea, în ambele grupuri, a depins de gradul tumoral. Astfel, au existat bolnave care au trăit 20-30 de ani fără tratament, dar supraviețuirea medie a fost de 2,7 ani [15-20].

Supraviețuirea pacienților cu mastectomie radicală Halsted nu este mult diferită față de paciențele netratate. Procentul deceselor datorate cancerului sânelui este aproape identic în cele două serii. Eterogenitatea cancerului mamar este ilustrată și de analiza mortalității în Connecticut, între 1950-1973. Mortalitatea cea mai crescută a fost observată imediat după diagnostic și a scăzut gradat în timpul primilor 10 ani de urmărire. Mortalitatea relativă anuală, în a doua decadă de urmărire, a fost constantă. Curba mortalității a rezultat din suprapunerea a două grupe de populație:

- un grup de 60% cu mortalitate anuală 2,5%, din care jumătate au murit în primii 15 ani postmastectomie, iar cealaltă jumătate, în următorii 15-30 de ani;
- un grup de 40% cu mortalitate de 25% anual, dintre care majoritatea a decedat în primii 10 ani după mastectomie [21,22].

Din aceste observații reiese că există o formă agresivă, care contribuie cel mai mult la decese și morbiditate, și o formă lentă, compatibilă cu o supraviețuire lungă, indiferent de terapia aplicată.

Heterogenitatea poate fi ilustrată și de o largă variabilitate în rate de creștere, măsurată prin “label index“, care este o măsură a procentului de celule dintr-o tumoră ce se divide într-un singur moment de timp. Bolnavii cu index crescut au, mai probabil, un cancer cu evoluție rapidă, față de cele cu valori scăzute: 60% dintre pacienți au un indice de 4%, iar restul, între 4% și 41% [22-25].

Rolul chirurgiei în tratamentul neoplaziilor benigne și maligne a avut o evoluție spectaculoasă de la prima operație făcută pentru îndepărtarea unei tumori ovariene în 1809, de către Ephraim Macdowell, până în zilele noastre, când spectrul chirurgiei este mult lărgit. Astfel, chirurgia este implicată și în prevenția, screening-ul și diagnosticul leziunilor maligne, nu numai în tratamentul acestora [26,27].

Heterogenitatea intertumorală a carcinomului mamar, se traduce prin subtipuri histologice și caracteristici imunohistochimice aparte, precum și prin răspunsuri diferite la tratament. Adevăratul impact și importanța a heterogenității au fost puse în evidență prin studii de genetică moleculară de capacitate înaltă.

FACTORI DE PROGNOSTIC ȘI MARKERI TUMORALI ÎN CANCERUL MAMAR

FACTORI DE PROGNOSTIC

Factorii de prognostic care influențează recidivele locale și supraviețuirea se împart în două categorii:

- ✓ **factori intrinseci** sau legați de caracteristicile tumorii (aspectele histologice, metastazele limfatice ganglionare etc.);

- ✓ **factori extrinseci**, incluzând factorii care țin de gazdă, tipul și tratamentul adecvat administrat etc.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI MAMAR

MASTECTOMIA RADICAL TIP HALSTED

Este cea mai extinsă metodă chirurgicală; a fost descrisă de Halsted în 1894. Presupune extirparea în bloc a glandei mamare, mușchilor pectorali (mare și mic) și a ganglionilor limfatici axilari pe stații. Este o operație mutilantă ce antrenează sechele funcționale majore, actual fiind foarte rar utilizată. Își găsește utilizarea doar în cazul cancerelor foarte avansate local, atunci când tumora invadează fascia și mușchiul mare pectoral, există blocuri adenopatie axilare masive sau sunt invadați ganglionii interpectorali.

MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ TIP PATEY

A fost introdusă în 1948 de englezii Patey și Dyson. Ea constă în ablația glandei mamare în bloc cu fascia marelui pectoral, limfonodulii axilari pe stații și mușchiul pectoral

mic, cu preservarea marelui pectoral. Poate fi aplicată la toate pacientele cu cancer mamar operabil, adică în stadiile I, II și III, fără fixare la pectoralul mare sau fără adenopatie axilară voluminoasă. Această operație permite o reconstrucție mai ușoară a sânului decât mastectomia radicală, unde este necesar un material miocutanat mai voluminos pentru a umple conținutul axilei. S-a demonstrat că același număr de ganglioni axilari poate fi înlăturat prin ambele procedee chirurgicale, iar analiza retrospectivă găsește o rată de supraviețuire similară.

Recurența locală nu pare a fi modificată de păstrarea mușchiului mare pectoral, dovedind că fascia pectorală intactă este o barieră eficientă. Oricum, în cazul unei tumori profunde, excizia în bloc a unei porțiuni mici de mușchi se impune, fiind mai sigură.

Nervul toracic lung (Charles Bell) trebuie conservat pentru a preveni denervarea mușchiului dințat anterior, care determină o scapulă balantă. De asemenea, sunt conservați nervul toracodorsal și aportul sanguin destinat mușchiului latissimus dorsi.

Printre avantajele operației Patey se numără:

- păstrarea marelui pectoral, care asigură o funcționalitate mai bună a brațului;
- asigurarea unei cicatrice de calitate superioară;
- iradierea postoperatorie se face în condiții de securitate mai mare decât după operația Halsted;
- posibilitatea protezării.

Ca dezavantaj prezintă un risc mare de lezare a pachetului vasculonervos al marelui pectoral atunci când se dorește o evidare ganglionară axilară ca în operația Halsted.

MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ TIP MADDEN

În 1965, Madden propune o mastectomie radicală prin extirparea glandei mamare și a ganglionilor axilari pe stații, cu păstrarea ambilor mușchi pectorali neseccionați. Operația mai este cunoscută și sub numele de Madden-Auchincloss.

Avantajul acestei operații este reprezentat preservarea mușchiului pectoral mic (spre deosebire de operația Patey), care ar reduce și mai mult unele dintre complicațiile mastectomiei, cum ar fi: edemul brațului, limitarea mișcărilor în articulația umărului, fibroza pulmonară postradică prin păstrarea unui ecran muscular [106].

Dezavantajul principal al acestei operații îl reprezintă dificultatea, dar nu imposibilitatea unei evidări ganglionare axilare complete. Tocmai de aceea acest tip de operație trebuie practicat de chirurghi cu experiență în tratamentul cancerului mamar. Poate fi aplicată mai ales la persoanele ai căror mușchi pectorali sunt mai puțin dezvoltați.

MASTECTOMIA RADICALĂ EXTINSĂ

Este definită ca o mastectomie radicală standard, la care se adaugă ablația ganglionilor limfatici mamari interni. Există studii nerandomizate care sugerează că supraviețuirea ar putea fi îmbunătățită la pacientele selecționate. Rata de supraviețuire la pacientele cu ganglioni limfatici mamari interni pozitivi, dar axilari negativi a fost identică cu aceea a pacientelor cu axilă pozitivă dar ganglioni limfatici mamari interni negative [108].

MASTECTOMIA RADICALĂ CU HIMERIZAREA MUȘCHILOR PECTORALI

Este cunoscută și sub denumirea de tehnica Chiricuță. Presupune crearea unui lambou muscular pretoracic realizat prin sutura mușchilor mic și mare pectoral, după ce s-a executat evidarea limfatică axilară și extirparea întregului complex fascial al regiunii. În această tehnică se secționează tendonul marelui pectoral ca la operația Halsted, expunându-se fața lui profundă cu extirparea pediculului vasculo-nervos și limfoganglionar interpectoral. Micul pectoral se dezinseră de pe grilajul costal, permițând un abord larg al limfodiseției axilare, păstrându-se pediculul vasculo-nervos și inserția sa coracoidiană, urmând ca în final să se sutureze fosta sa suprafață de inserție costală la tranșa de secțiune a marelui pectoral [110].

MASTECTOMIA TOTALĂ

Mastectomia totală sau simplă înlătură întregul sân, inclusiv zona areolo-mamelonară, dar fără disecție ganglionară axilară. Indicațiile sale sunt restrânse:

- paciente cu carcinom *in situ*, la care invazia ganglionară axilară apare în mai puțin de 1% din cazuri (toate pacientele cu carcinoma *in situ* la care disecția axilară evidențiază ganglioni pozitivi au, în mod cert, o zonă de carcinom invaziv nedepistată de anatomopatolog);
- pacientele cărora li se practică mastectomie profilactică pentru a împiedica dezvoltarea unui cancer mamar (la purtătoarele de BRCA modificată);
- pacientele cu recidivă locală după chirurgie conservatoare și iradiere ce a inclus și disecție axilară (așa numita „mamectomie de salvare”);
- paliativ, pentru controlul local al bolii la pacientele cu metastaze („mamectomie de toaletă”) sau la vârstnice, cu multiple morbidități asociate;
- ca tip de mastectomie profilactică radicală, în locul mamectomiei subcutanate, fiind bine binețles mai mutilantă, dar excluzând complet orice posibilitate de apariție a unui carcinom mamar invaziv [111].

MASTECTOMIA SUBCUTANATĂ

Constă în exereza glandei mamare, respectând învelișul cutanat, în particular regiunea areolo-mamelonară și mușchii pectorali. Oricât de corect ar fi executată, tehnica lasă țesut mamar pe loc, în special retromamelonar sau în prelungirea axilară a glandei mamare. De aceea

nu și-a câștigat un rol bine definit în tratamentul cancerului mamar. Ea este indicată doar pentru leziunile benigne, care cuprind glanda în întregime.

MASTECTOMIA RADICALĂ MODIFICATĂ CU LIMFADENECTOMIE AXILO-TRANSPECTORALĂ - TEHNICA INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN BUCUREȘTI

În 1976, prof. dr. doc. Alexandru Trestioreanu, dr. I. Bălănescu și dr. Gh. Pitaru comunică un procedeu personal de mastectomie care are avantajul că păstrează marele pectoral, executând însă ablația corectă a complexului fascial clavicoracopectoral, a ganglionilor interpectorali (fără lezarea pediculului marelui pectoral) și a țesutului limfoganglionar axilar, pe grupe. Evidarea axilară se face la vedere, cu multă ușurință și securitate, pe cale combinată, transpectorală și axilară.

COMPLICAȚIILE MASTECTOMIEI

Fiind considerată o intervenție chirurgicală mare, mastectomia poate fi urmată de numeroase accidente intraoperatorii și complicații postoperatorii. Accidentele intraoperatorii ale mastectomiei sunt legate în general de existența unor blocuri adenopatie axilare intim aderente la vasele axilare și la plexul brachial.

PROCEDEE CONSERVATOARE - INDICAȚII PENTRU CHIRURGIA LIMITATĂ

Pentru chirurghi, practicarea mastectomiei radicale a fost rezultatul acceptării a doua dogme:

- din moment ce rețeaua limfatică a sânului este bogat anastomozată, o celulă neoplazică scăpată din tumora primară ar putea ajunge rapid în orice alt punct al glandei mamare (de aceea ar trebui rezecată total);
- celulele neoplazice invadează trunchiurile limfatice prin procesul de permeație, astfel încât împreună cu sânul trebuie extirpate și vasele limfatice intermediare și ganglionii axilari. Ținând cont că anumite limfatice străbat și mușchii pectorali, trebuie și ei rezecați în bloc [113].

Odată cu apariția informațiilor legate de istoria naturală a cancerului mamar care demonstau că diseminarea limfatică se face prin embolizare, nu prin permeație, mastectomia radicală nu și-a mai găsit justificare. Fisher a concluzionat că diseminarea este timpurie și metastazarea la distanță depinde de factori biologici, imunologici și mai puțin anatomici, iar rezecțiile extinse au un rol mai mic în prognostic. Deși această teorie a fost contrazisă de observațiile ce arată importanța descoperirii precoce a bolii, ea clarifică faptul că problema principală și cea mai dificilă este controlul metastazelor și nu controlul local al tumorii primare [114].

MASTECTOMIILE PARȚIALE

Mastectomiile parțiale sunt tehnici în care se extirpă tumora împreună cu o zonă adiacentă mai mult sau mai puțin extinsă a parenchimului mamar, cu verificarea histopatologică a marginilor exciziei. Sunt practicate de regulă în asociere cu evidarea ganglionară axilară (efectuată fie prin prelungirea unei incizii anterior efectuate la nivelul cadranului supero-extern al sânului, fie printr-o incizie cutanată transversală separată în axilă) și urmate de radioterapie pentru a se neutraliza posibile mici focare neoplazice restante: în vecinătatea tumorii (chiar dacă verificarea histopatologică a marginilor a fost negativă) sau la nivelul axilei, în cazul efectuării unei limfadenectomii axilare limitate [115].

DISECTIA LIMFONODULILOR AXILARI

Evidarea ganglionară vizează în cele mai multe cazuri grupele ganglionare axilare.

Evidarea ganglionilor mamari interni - preconizat pentru tumorile cu localizare în cadranele interne sau central, este practică excepțional. Abordarea lor se face parasternal, la extremitatea anterioară a spațiilor intercostale 2, 3 și 4. Deși ar oferi posibilitatea unei aprecieri corecte a invaziei ganglionare regionale, este laborioasă și de multe ori însoțită de complicații, preferându-se tratarea prin iradiere a posibilelor metastaze ganglionare existente la acest nivel.

Evidarea ganglionară axilară - dacă este practică în cursul unei mastectomii, se face prelungind către axilă incizia oblic-ovalară a mastectomiei. Dacă se practică în cursul unei intervenții chirurgicale conservatoare, se face preferabil printr-o incizie separată de cea a tumorectomiei (exceptând leziunile din prelungirea axilară a glandei mamare), pentru a se evita eventualele bride retractile postoperatorii [56].

Conservarea pediculului vasculonervos toracodorsal, a nervului toracic lung, a nervilor intercostobrahiali și chiar a vaselor mamare externe este un deziderat important. Evidarea ganglionară este justificată în primul rând datorită impreciziei aprecierii clinice a invaziei ganglionare (aproximativ 1/3 din cazuri fiind fals pozitive și respectiv 1/3 - fals negative) [66].

Evidarea limfatică axilară este privită, în primul rând ca un gest ce permite o apreciere prognostică fiabilă și mai puțin ca un act terapeutic ce vizează controlul locoregional al evoluției bolii [78].

BIOPSIA GANGLIONULUI SANTINELĂ

Statusul ganglionilor axilari reprezintă factorul prognostic „clasic” cel mai reprezentativ în anticiparea apariției recidivelor și a supraviețuirii globale. Prezența invaziei ganglionare axilare reduce cu aproximativ 40% supraviețuirea la 5 ani, comparativ cu valorile înregistrate la pacientele cu cancer mamar la care axila este neinvadată. Gradul invaziei axilare permite obținerea unor informații prognostice utile în stabilirea cât mai corectă a strategiei terapeutice adjuvante. Fisher atrage atenția încă din 1981 că prezența invaziei ganglionare axilare indică faptul că maladia este deja sistemică și că limfodisectia axilară este un gest necesar pentru a se

stabili stadiul de evoluție al bolii și pentru obținerea unor informații prognostice esențiale. O serie de studii demonstrează faptul că evidarea ganglionară axilară are o valoare mare în controlul loco-regional al bolii. Alți autori au arătat că deși această valoare este reală, limfadenectomia axilară nu îmbunătățește semnificativ supraviețuirea globală.

DEPENDENȚA HORMONALĂ A GLANDEI MAMARE ȘI HORMONOTERAPIA

DEPENDENȚA HORMONALĂ A GLANDEI MAMARE

Glanda mamară este un organ dependent hormonal în ceea ce privește dezvoltarea cât și creșterea, funcția și regresia ei. Astfel, nu este surprinzător faptul că unele celule tumorale păstrează caracteristicile parțiale ale celulelor glandulare, dezvoltarea lor putând fi influențată de condițiile specifice hormonale existente sau de măsuri hormonale efectuate cu anumite scopuri.

HORMONOTERAPIA

În stadiile avansate doar circa 1/3 din neoplasmelor mamare pot fi influențate terapeutic, prin măsuri hormonale. Răspunsul la măsurile hormonale depinde de receptorii hormonal. Există diverse modalități pentru a influența creșterea tumorală dependentă hormonal:

- prin reducerea hormonilor în întreg organismul;
- prin scăderea concentrației hormonale în tumoră sau teritoriul peritumoral;
- prin influențarea cascadei intracelulare induse hormonal, care începe cu legarea estrogenilor la receptori ER și care prin activare genetică, transcripție și formarea factorilor de creștere duce la proliferare celulară [130].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

INTRODUCERE

Cancerul mamar este neoplazia cea mai frecventă la sexul feminin, însumând peste 25% din totalul malignităților diagnosticate la femei.

Majoritatea deceselor în cancerele mamare sunt datorate recidivelor sau bolii metastatice. În anul 2016, cancerul mamar era de departe, cea mai frecventă tumoră malignă diagnosticată la femeile din România.

În prezent există o tendință generală de creștere a numărului de cancere, în general, aceasta fiind urmată și de creșterea incidenței patologiei neoplazice mamare. Ultimele estimări preconizează o triplare a numărului de cazuri până în anul 2030, atât în țările dezvoltate, cât mai ales, în cazul celor în curs de dezvoltare.

Progresele în înțelegerea carcinogenezei și managementului particularizat, atât la nivel de pacient cât și la nivel de specificitate a formațiunii tumorale, au determinat scăderea mortalității și realizarea dezideratului oncologic la un număr din ce în ce mai mare de pacienți.

Lucrarea de față abordează problema neoplaziilor mamare din perspectiva subtipurilor moleculare și managementului particularizat pe fiecare din acestea.

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul lucrării este să analizeze impactul subtipurilor moleculare în cancerul de sân, asupra managementului terapeutic.

Obiectivul principal al cercetării este reprezentat de evaluarea caracteristicilor pacienților cu neoplasm mamar în concordanță cu subtipul molecular.

În afara obiectivului principal al tezei, prezentăm următoarele direcții specifice de cercetare a analizei complexe a unui lot de pacienți diagnosticate cu cancer de sân:

1. Stabilirea lotului de cercetare cu identificarea principalilor parametrii clinici, biologici și imagistici și corelațiile acestora cu subtipul molecular.
2. Constituie subtipul molecular un factor decisiv în managementul limfadenectomiei axilare la paciențele cu neoplasm mamar?
3. Evaluarea implicațiilor subtipului molecular asupra evoluției generale a bolii neoplazice mamare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea a fost una retrospectivă, unicentrică, descriptivă și a vizat perioada 1 ianuarie 2007 – 31 decembrie 2017. În acest interval au fost identificate un număr de 2515 paciente cu neoplasm mamar internate în departamentul de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgență București, România.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Paciente cu neoplasm mamar unilateral exprimat clinic sau imagistic (stadiu I, II și IIIA),
- Pentru care tratamentul a fost cu viză curativă,
- Și a constat în rezecție locală sau mastectomie,
- Cu sau fără limfadenectomie axilară,
- Care au beneficiat sau nu de chimio-radio terapie,
- Pentru care au fost identificate în foile de observații toate datele necesare

Criteriile de excludere în studiu au fost:

- Stadiu T0, Tx, Tis sau T4
- Prezența metastazelor (M1)
- Alte neoplazii în antecedente

Aplicând criteriile de includere asupra numărului total de pacienți, am obținut lotul de studiu format din 438 de paciente.

REZULTATE

DISTRIBUȚIA LOTULUI STUDIAT ÎN FUNCȚIE DE SUBTIPUL MOLECULAR

Având în vedere scopul și obiectivele studiului, am considerat oportună analizarea parametrilor înregistrați în raport cu subtipul molecular. În acest sens am împărțit totalul de 438 de paciente în 4 loturi în funcție de subtipul molecular.

În lotul studiat de 438 de paciente, un număr de 226, reprezentând 51,59% au fost încadrate în tipul molecular Luminal A, pentru ca un număr de 107 de paciente, reprezentând 24,42% să fie încadrate în tipul Luminal B. Cele mai puține paciente au fost încadrate în tipul HER2, și anume 49 de paciente, reprezentând 11,18% (Tabelul nr. III și Figura nr. 1).

Luminal A	226	51,59%
Luminal B	107	24,42%
Triplu negativ	56	12,81%
HER2	49	11,18%
Total	438	100.0%

Tabelul nr. III – Distribuția loturilor de pacienți în funcție de subtipul molecular

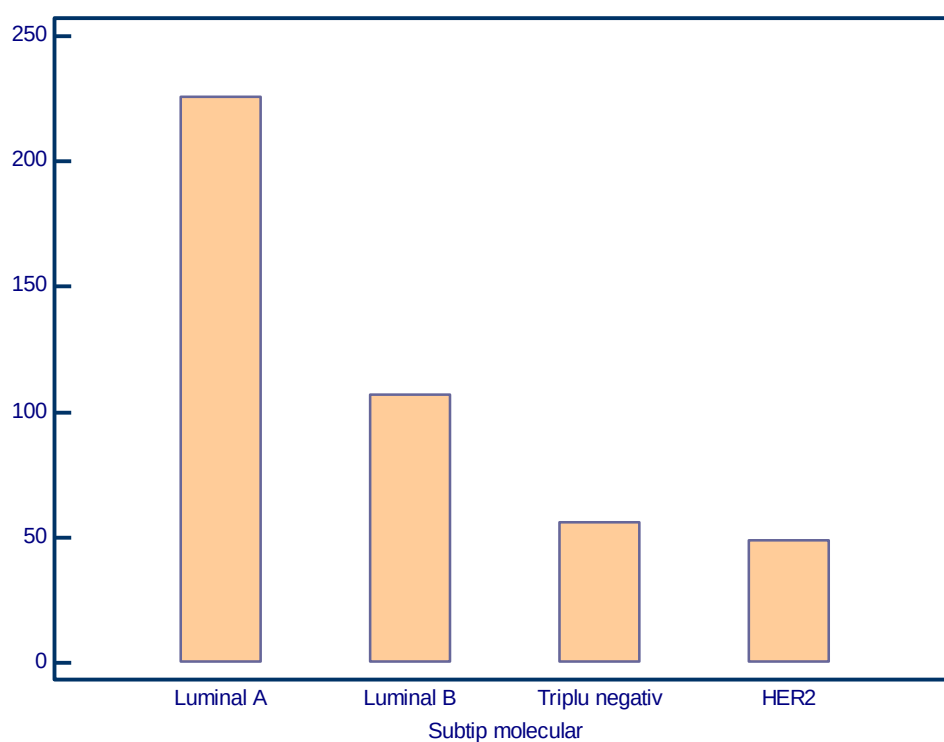


Figura nr. 1 – Distribuția loturilor de pacienți în funcție de subtipul molecular

CARACTERISTICI DEMOGRAFICE

ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA

Vârsta pacientelor incluse în studiu a prezentat valori cuprinse în intervalul 23-90 de ani, cu o medie de 58.97 ani și o derivație standard de 12,49 ani (Tabelul nr. IV și Figura nr. 2).

Sample size	438
Lowest value	<u>23,0000</u>
Highest value	<u>90,0000</u>
Arithmetic mean	58,9703
95% CI for the mean	57,7967 to 60,1439
Median	59,0000
95% CI for the median	58,0000 to 61,0000
Variance	156,1753
Standard deviation	12,4970
Relative standard deviation	0,2119 (21,19%)

Tabelul nr. IV – Date statistice privind vârsta pacienților în eșantionul studiat

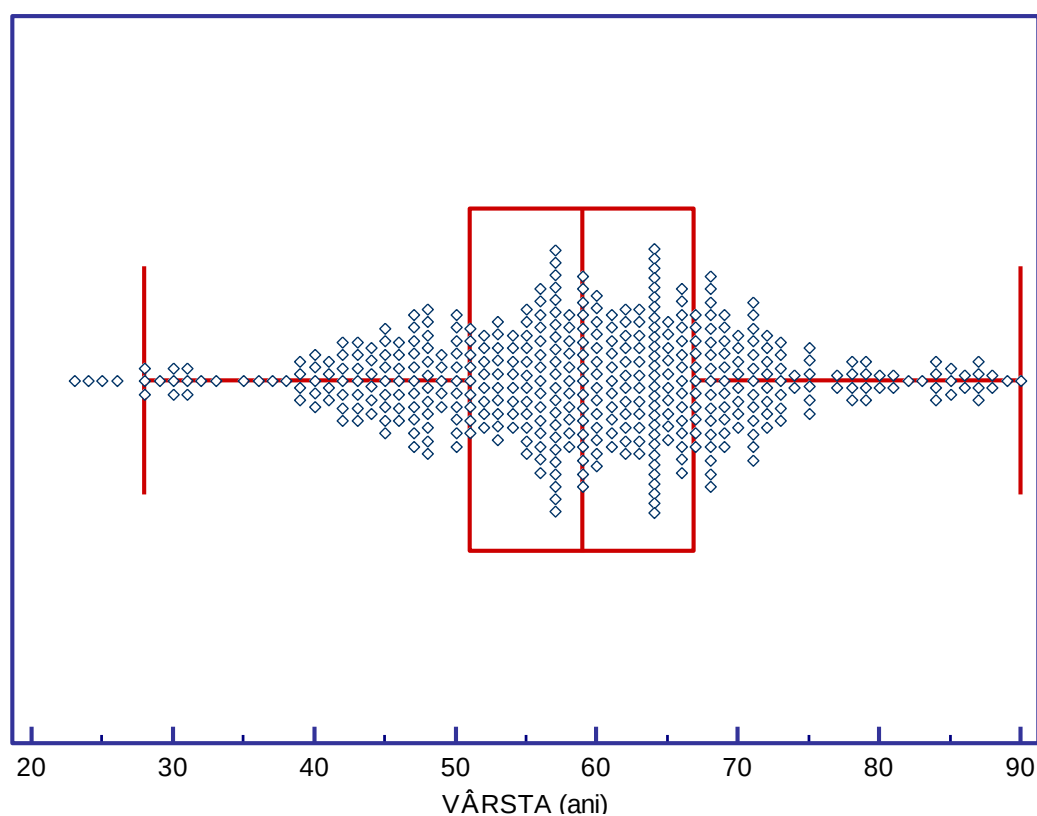


Figura nr. 2 – Date statistice privind vârsta pacienților în eșantionul studiat

Urmărind apariția cazurilor de neoplasm mamar pe diferite grupe de vârstă, am identificat următoarea repartiție (Tabelul nr. V):

Grupa de vârstă (ani)	Număr de paciente
20-29	8
30-39	16
40-49	70
50-59	126
60-69	141
70-79	54
80-89	22
90-99	1

Tabelul nr. V – Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

Din graficul distribuției pe grupe de vârstă, se observă că în lotul studiat, incidența maximă a fost la grupa de vârstă 55-60 de ani, cu un număr de 80 de paciente reprezentând 18,26% din total, fiind urmată de grupa de vârstă 60-65 de ani, cu un număr de 77 de paciente, reprezentând 17,57%. Incidența minimă a fost înregistrată în grupele de vârstă 20-25 de ani (două paciente, reprezentând 0,45%), respectiv 90-95 de ani (o pacientă, reprezentând 0,22%) (Figura nr. 3)

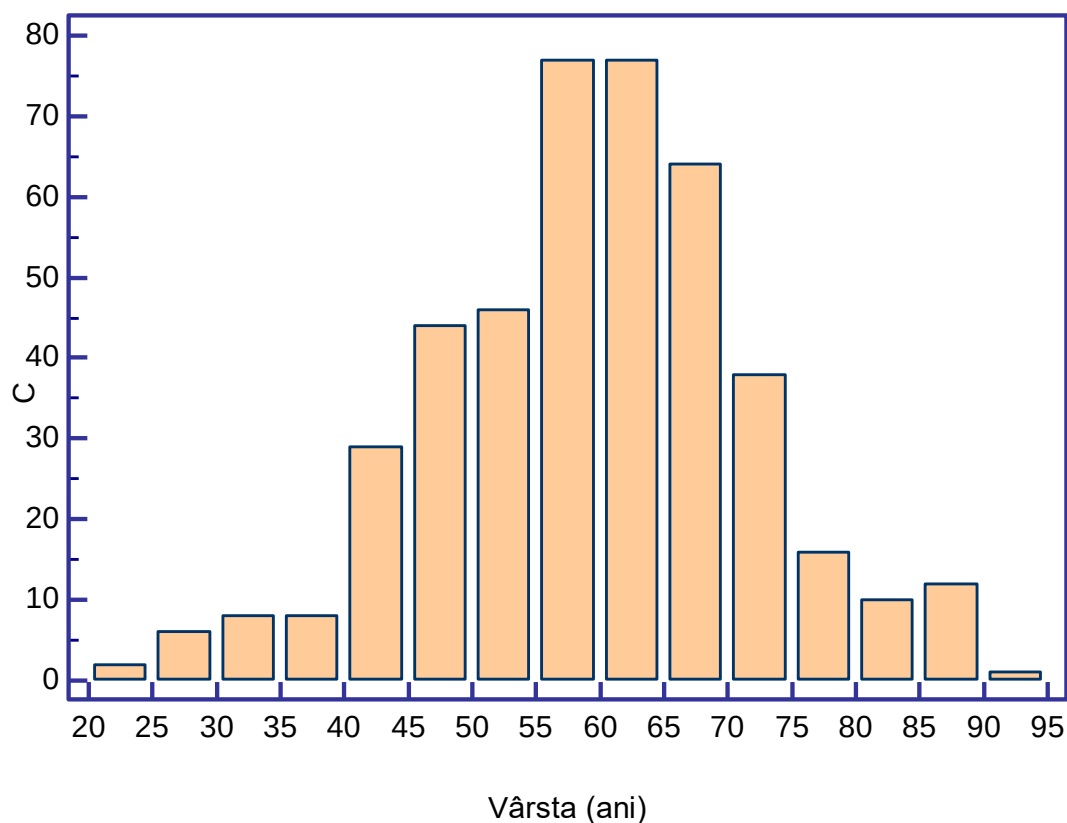


Figura nr. 3 – Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

Evaluarea lotului cercetat din perspectiva vârstei la momentul diagnosticului și a subtipului molecular, a pus în evidență o valoare maximă a mediei vârstelor de aproximativ 60 de ani pentru loturile Luminal A și HER2, precum și o valoare minimă de 50,6 ani pentru subtipul Triplu negativ. În ceea ce privește valorile minimă, respectiv maximă, particularitatea decelată în lotul de studiu este reprezentată de valoarea minimă de 39 de ani în lotul HER2, fiind sensibil mai mare comparativ cu celelalte loturi (Tabelul nr. VI și Figura nr. 4).

	Vârsta (ani)			
Subtip molecular	Luminal A	Luminal B	Triplu negativ	HER2
N	226	107	56	49
Mean	60,509	59,533	50,643	60,163
95% CI	58,930 - 62,087	57,124 - 61,941	47,319 - 53,967	56,981 - 63,346
SD	12,0411	12,5655	12,4132	11,0799
Median	61,000	59,000	50,000	60,000
Minimum	23,000	25,000	26,000	39,000
Maximum	88,000	89,000	86,000	90,000

Tabelul nr. VI – Date statistice privind vârsta, în raport cu subtipul molecular

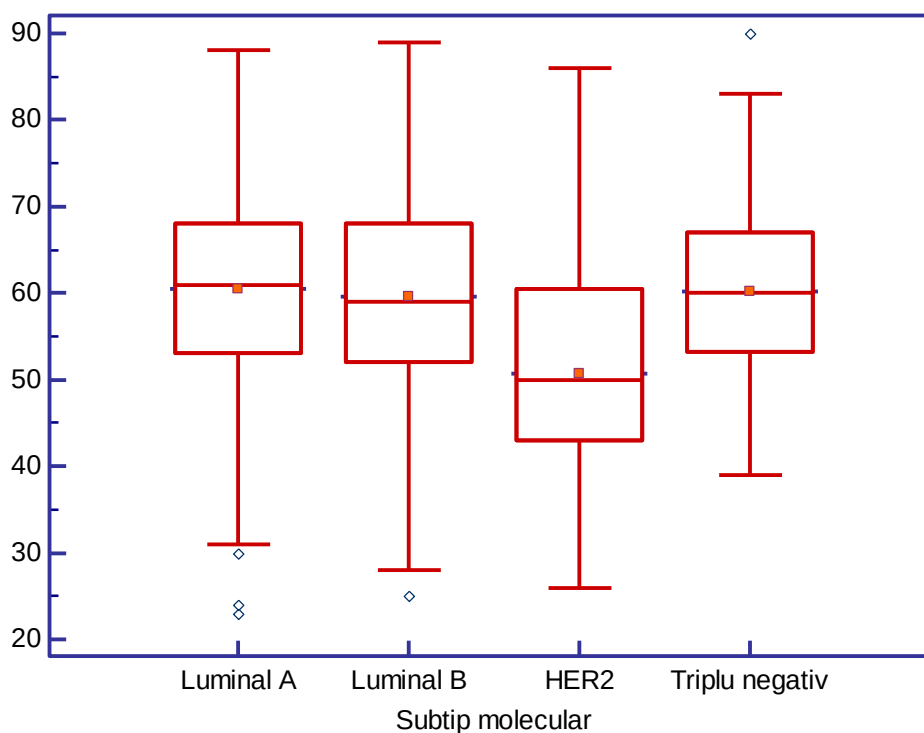


Figura nr. 4 – Date statistice privind vârsta, în raport cu subtipul molecular

Tabelul nr. VII, privind corelația statistică a vârstei cu subtipul molecular, pune în evidență o valoare de $r = -0.123$ a coeficientului de corelație Pearson, neexistând o dependență semnificativă din punct de vedere statistic între cei doi parametrii.

Sample size	438
Correlation coefficient r	-0,1236
Significance level	P=0,0096
95% Confidence interval for r	-0,2148 to -0,03025

Figura nr. VII – Corelația statistică între vârstă (ani) și subtipul molecular

MANAGEMENT CHIRURGICAL

Din perspectiva managementului chirurgical al pacienților incluse în cercetare, un număr de 199 de cazuri, reprezentând 45,4% au beneficiat de mastectomie, pentru ca un număr de 239 de cazuri, reprezentând 54,6% să beneficieze de rezecție limitată (Figura nr. 69).

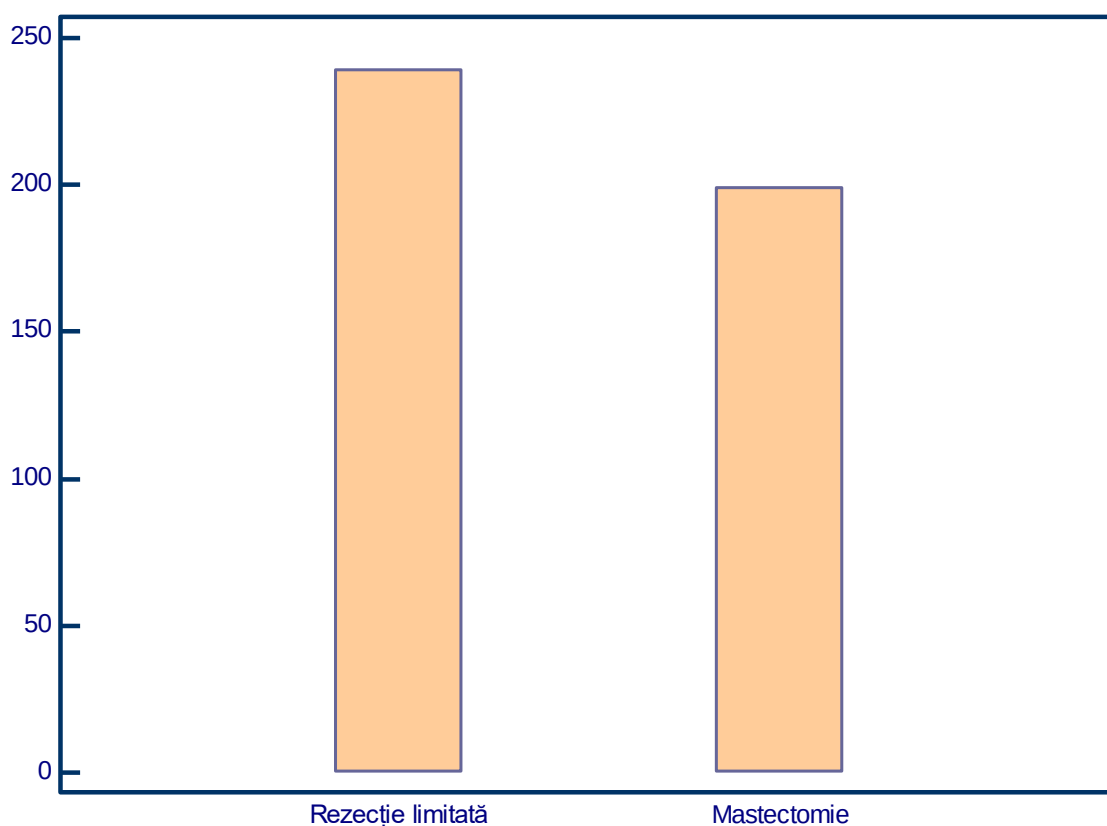


Figura nr.69 - Distribuția pacienților în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Managementul chirurgical al pacientelor diagnosticate cu neoplasm mamar clasificat ca Triplu negativ sau HER2 din perspectiva moleculară, au beneficiat preponderant de mastectomie – 58,92 respectiv 57,14%, iar cele clasificate ca Luminal A și Luminal B au beneficiat preponderant de rezecție limitată – 56,88%, respectiv 62,61% (Figura nr. 70).

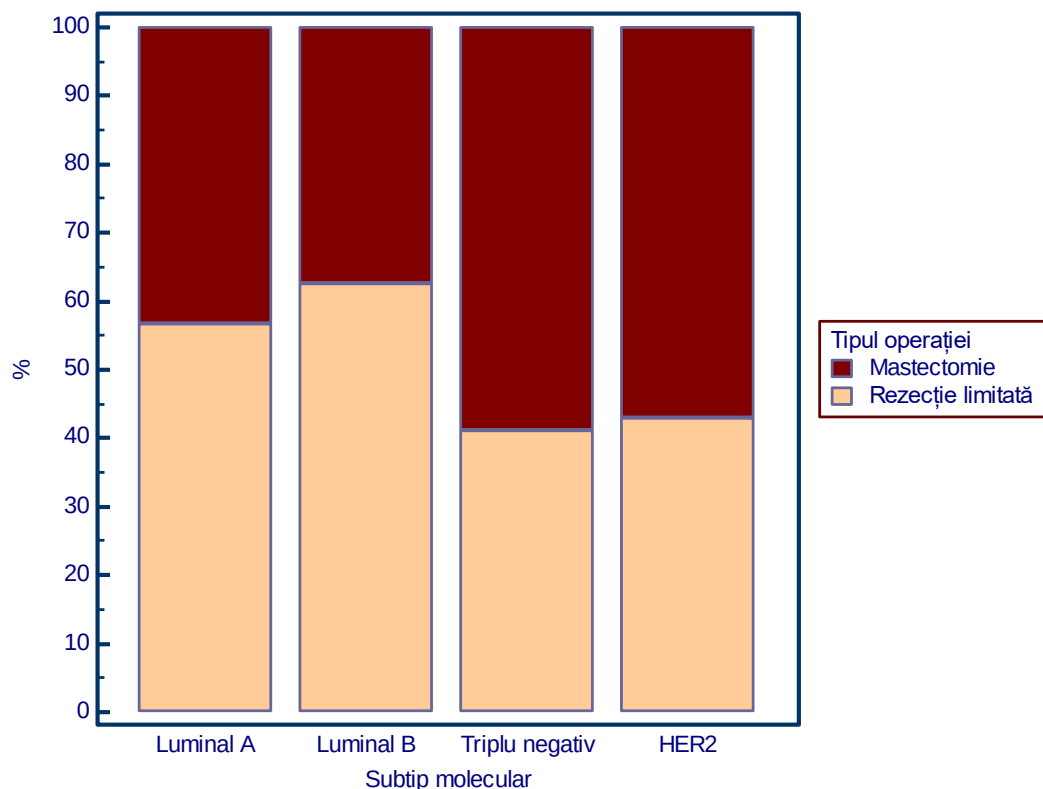


Figura nr. 70 - Distribuția pacientelor în tipul intervenției chirurgicale în raport cu subtipul tumoral

GANGLION SANTINELĂ

Tehnica ganglionului santinelă cu biopsia acestuia s-a realizat la un număr de 213 paciente, reprezentând 48,6%. Dintre subtipurile moleculare, cel mai mare procent de utilizare al acestei tehnici a fost identificat în cazul pacientelor încadrate în subtipul Luminal A – 127 de cazuri, reprezentând 56,19%, pentru ca cel mai mic procent de utilizare să fie în cazul subtipului HER2 – 15 cazuri, reprezentând 30,61% (Figurile 71 și 72).

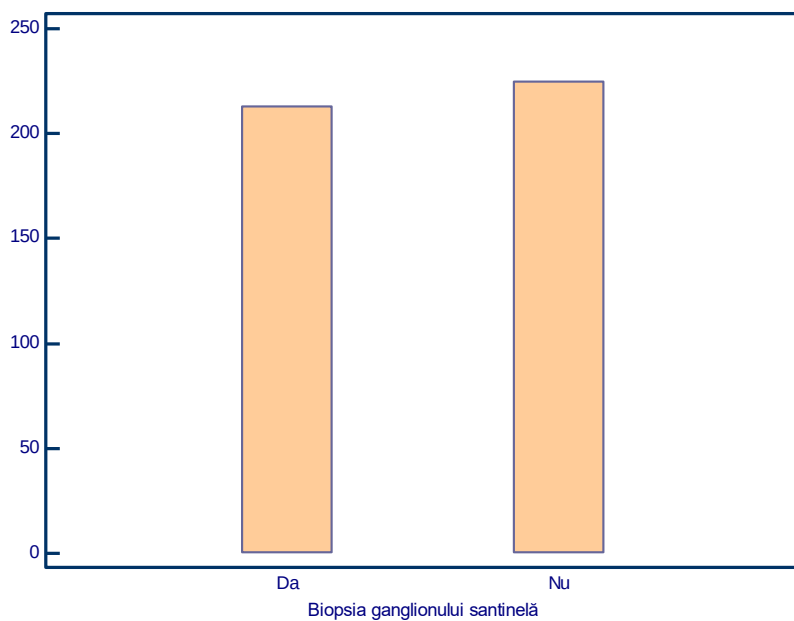


Figura nr. 71 – Distribuția pacienților în raport cu utilizarea tehnicii ganglionului sentinelă

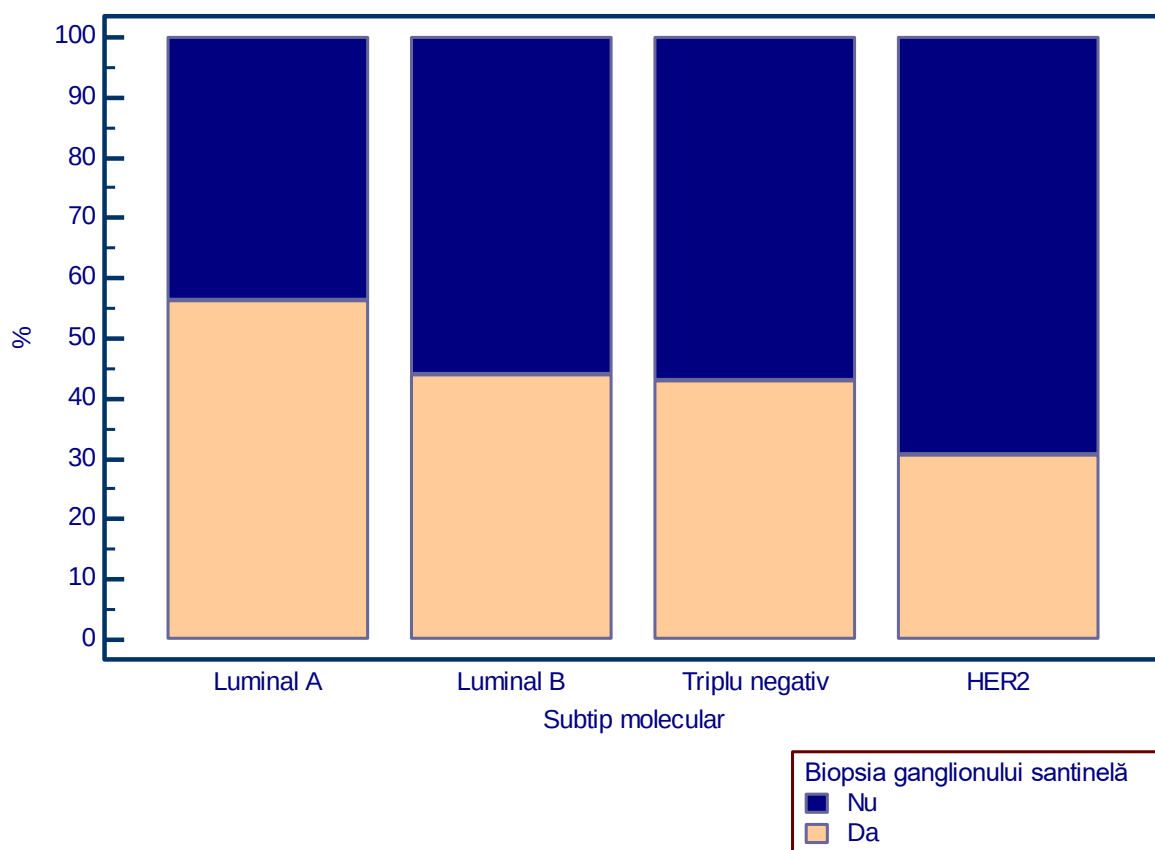


Figura nr.72 - Distribuția pacienților în funcție de realizarea tehnicii ganglionului sentinelă în raport cu subtipul tumoral

Din cele 213 cazuri la care s-a practicat biopsia ganglionului santinelă, la un număr de 131 de cazuri, reprezentând 61,5%, rezultatul histopatologic extemporaneu a confirmat invazia ganglionară, pentru ca la 82 de pacienți, reprezentând 38,5%, ganglionul santinelă să nu fie invadat (Figura nr. 73). Procentul cel mai mare de pozitivitate a fost în cadrul subtipului molecular Triplu negativ – 79,16%, pentru ca cel mai mic procent să fie identificat în cadrul subtipului Luminal B – 55,31% (Figura nr. 74)

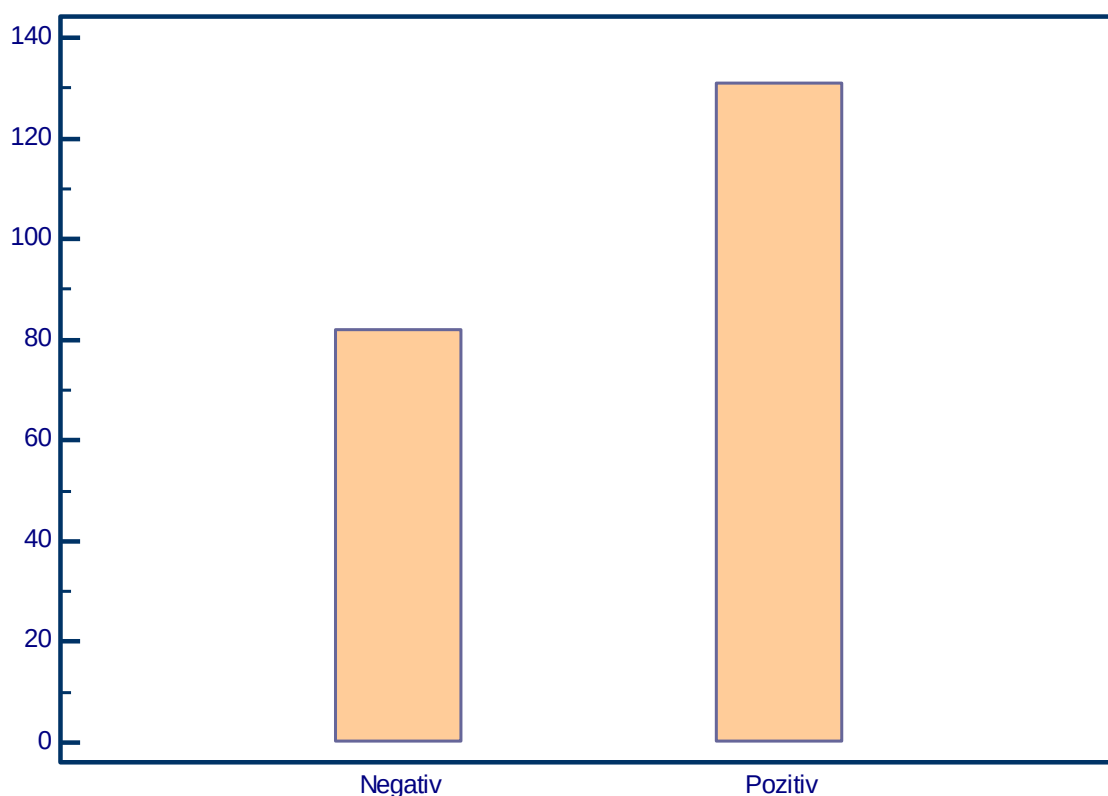


Figura nr. 73 – Distribuția pacienților în funcție de rezultatul examenului histopatologic la ganglionul santinelă

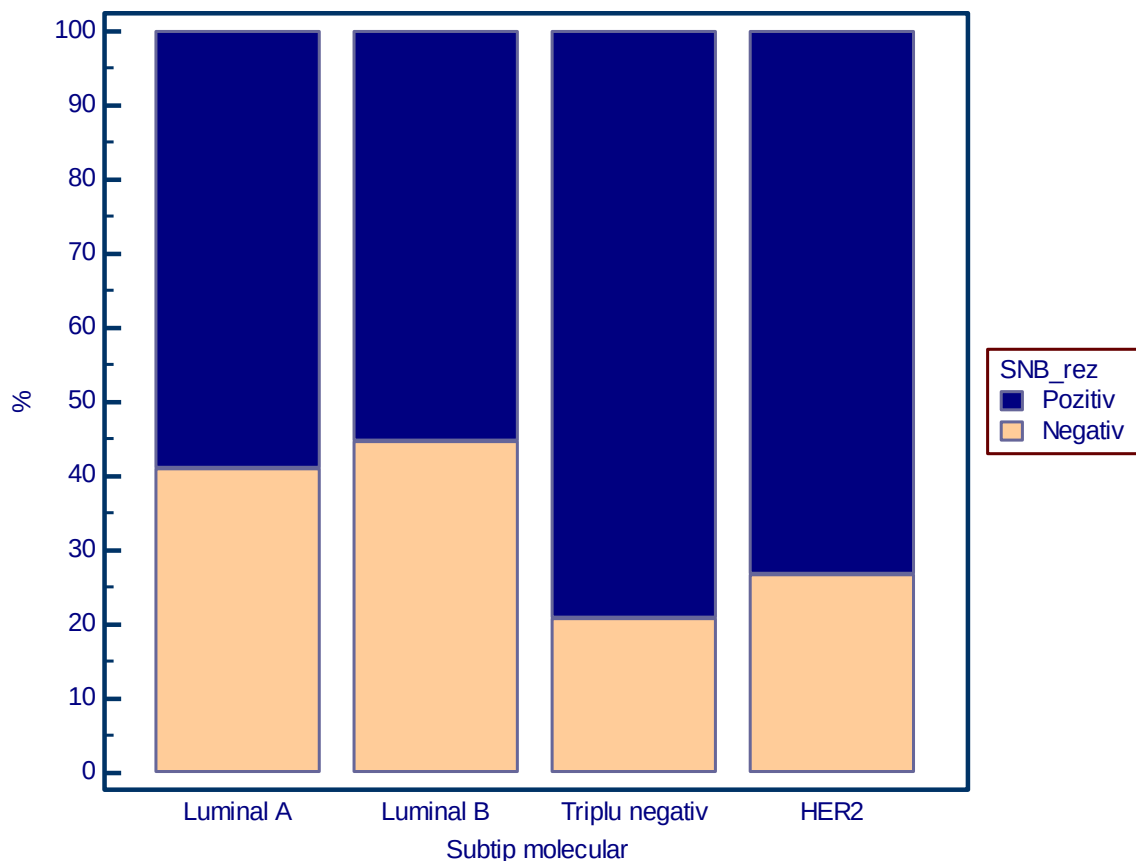


Figura nr. 74 – Distribuția pacienților în funcție de realizarea tehnicii ganglionului santinelă în raport cu subtipul molecular

GANGLIONI INVADAȚI

Un alt element important în managementul și stadializarea neoplaziilor mamare la care s-a decelat invazie axilară este numărul de ganglioni invadați. În lotul studiat, numărul de ganglioni invadați a variat în intervalul 2-16, cu o medie de 6,78 și o valoare a mediane de 6 (Tabelul nr. LXIII și Figura nr. 83).

Sample size	193
Lowest value	<u>2,0000</u>
Highest value	<u>16,0000</u>
Arithmetic mean	6,7824
95% CI for the mean	6,2355 to 7,3293
Median	6,0000
95% CI for the median	5,0000 to 7,0000

Variance	14,8378
Standard deviation	3,8520
Relative standard deviation	0,5679 (56,79%)
Standard error of the mean	0,2773

Tabelul nr.LXIII – Date statistice privind numărul ganglionilor invadați

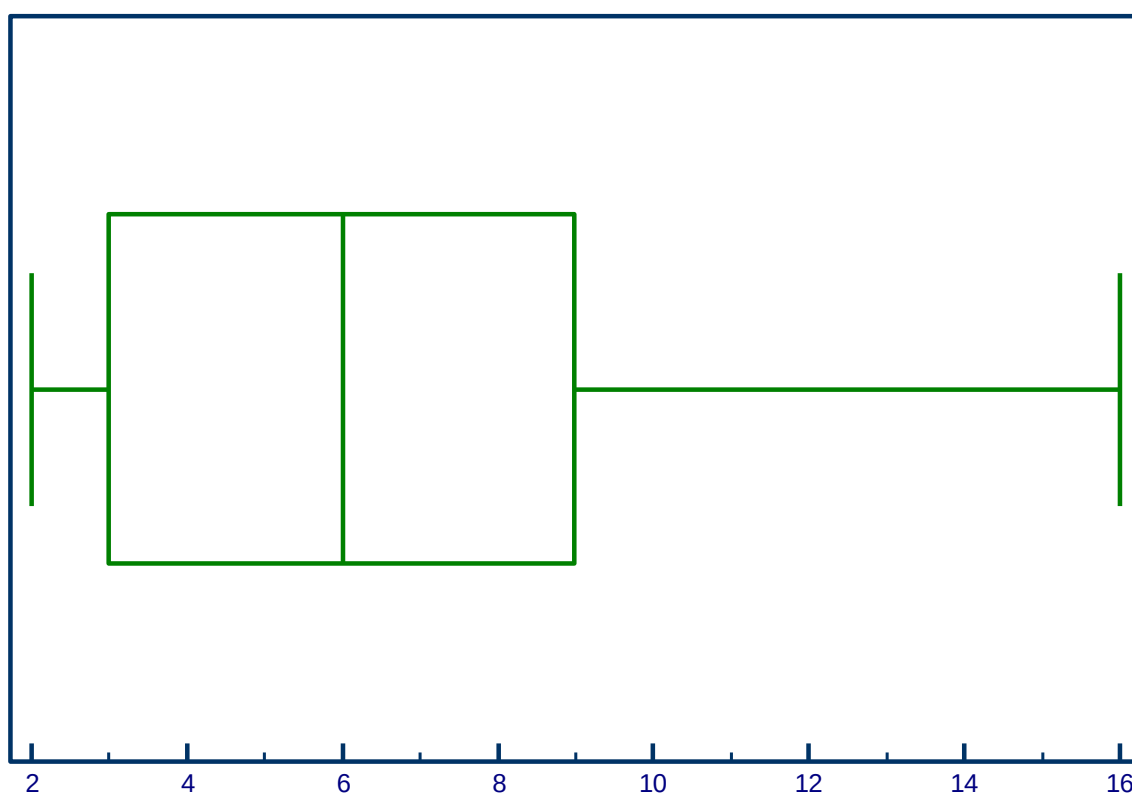


Figura nr. 83 – Date statistice privind numărul ganglionilor invadați

Distribuția cazurilor în funcție de numărul de ganglioni invadați, pune în evidență o descreștere progresivă a cazurilor odată cu creșterea numărului de ganglioni invadați. Astfel, au existat 84 de cazuri, reprezentând 43,52%, cu cel mult 5 ganglioni invadați, și un număr de 36 de cazuri, reprezentând 18,65%, cu mai mult de 10 ganglioni invadați (Figura nr. 84).

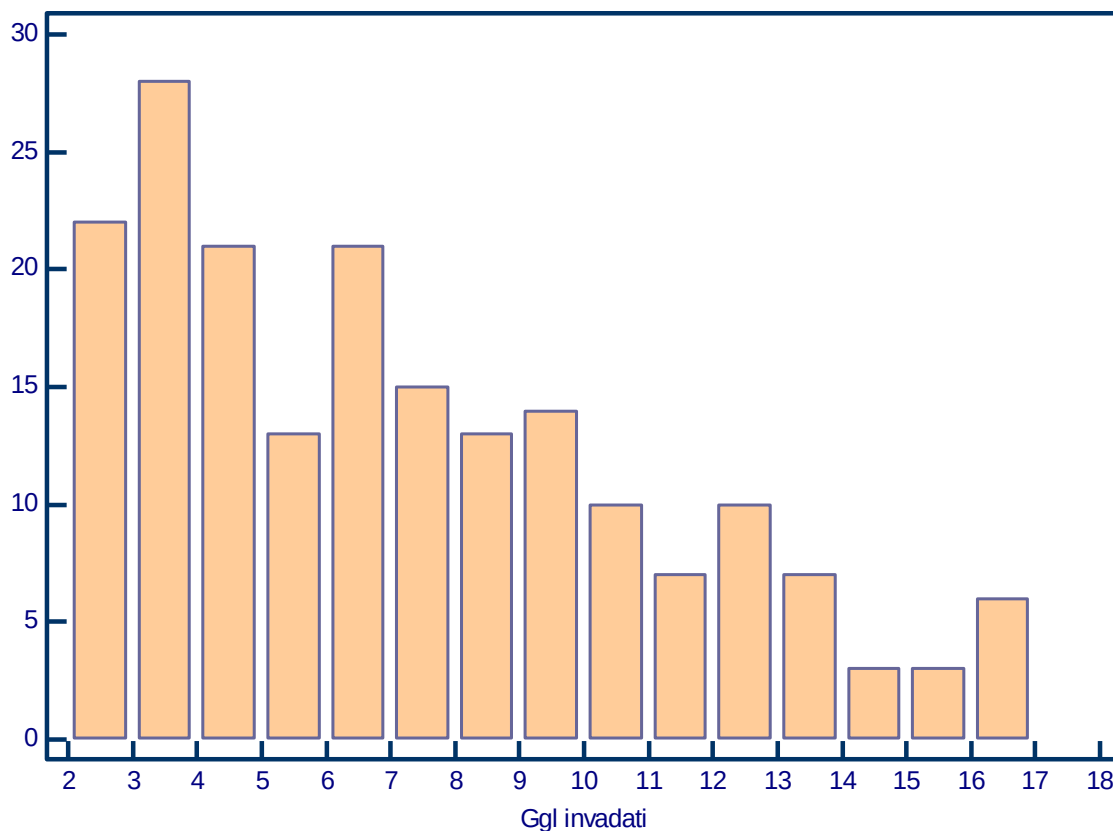


Figura nr. 84 – Distribuția pacienților în raport cu numărul ganglionilor invadați

În ceea ce privește numărul ganglionilor invadați în raport cu subtipul molecular, se observă diferențe semnificative între subtipurile Luminal A și Luminal B respectiv Triplu negativ și HER2. În cazul subtipului Luminal A valorile au variat în intervalul 2-12, cu o medie de 5,16 pentru ca în cazul subtipului HER2, intervalul valorilor să fie 2-16 cu o medie de 8,92. Calculele statistice susțin aceste observații cu o valoare a coeficientului de corelație Pearson $r=0,427$ și nivelul de semnificație statistică $p<0.0001$ (Figura nr. 85 și Tabelele nr. LXIV și LXV).

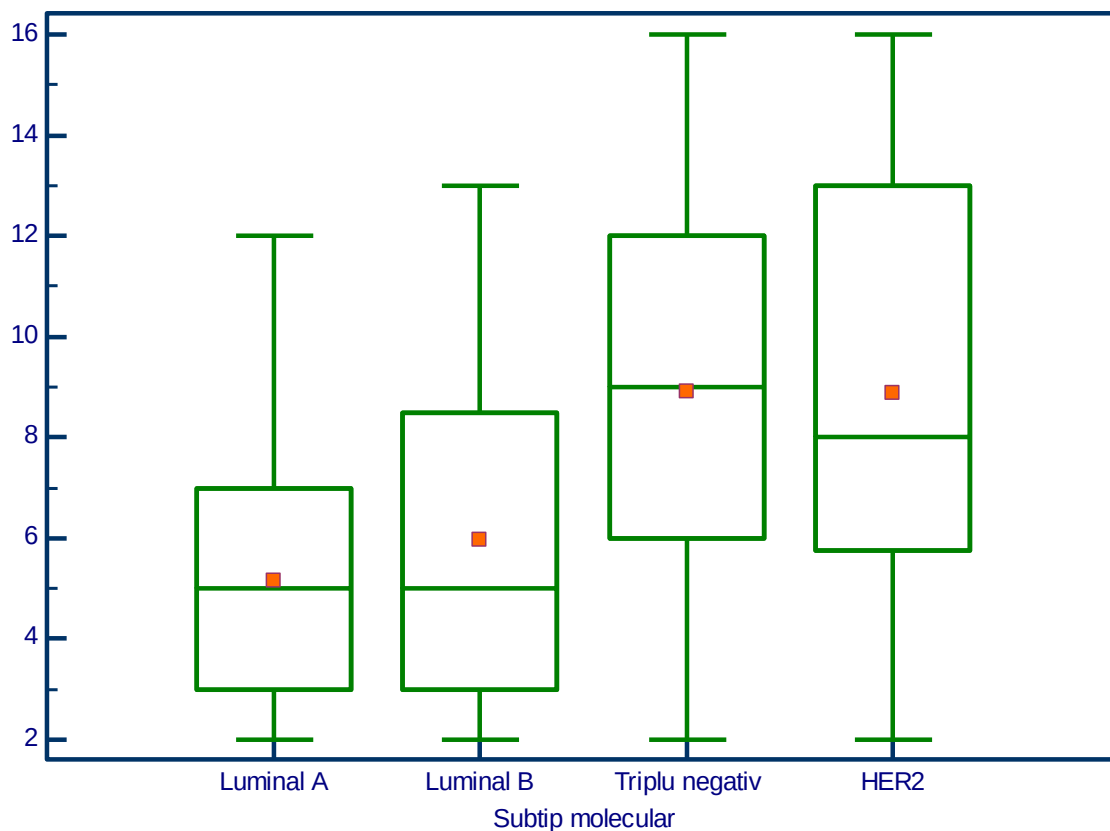


Figura nr. 85 – Date statistice privind numărul de ganglinoi invadați, în raport cu subtipul molecular

	Ggl invadati			
Subtip molecular	Luminal A	Luminal B	Triplu negativ	HER2
N	81	36	39	37
Mean	5,160	5,972	8,923	8,865
95% CI	4,570 - 5,751	4,859 - 7,086	7,545 - 10,301	7,463 - 10,267
Variance	7,1364	10,8278	18,0729	17,6757
SD	2,6714	3,2906	4,2512	4,2042
Median	5,000	5,000	9,000	8,000
95% CI	4,000 - 6,000	3,000 - 8,000	7,000 - 11,000	6,000 - 11,923
Minimum	2,000	2,000	2,000	2,000
Maximum	12,000	13,000	16,000	16,000

Tabelul nr. LXIV – Date statistice privind numărul de ganglinoi invadați, în raport cu subtipul molecular

REZULTAT HISTOPATOLOGIC

TIPUL HISTOPATOLOGIC

Rezultatul histopatologic, pe lângă subtipul molecular a precizat o serie de caracteristici ale formațiunilor tumorale. Distribuția pacienților în funcție de tipul histopatologic pune în evidență un număr majoritar de cazuri, 346, reprezentând 79%, clasificate ca având origine ductală, un număr de 39 de cazuri, reprezentând 8,9% - lobular, iar un număr de 24 de cazuri, reprezentând 6,6% - mixte (Figura nr. 86).

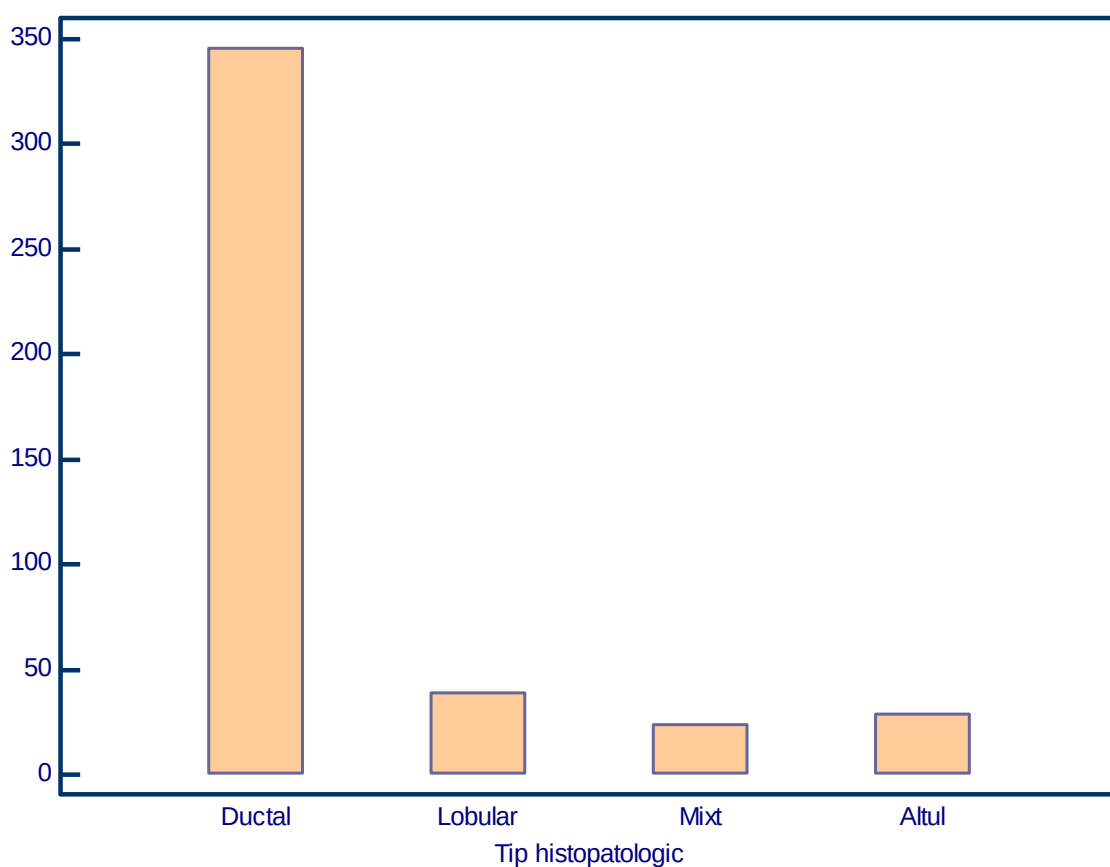


Figura nr. 86 – Distribuția pacienților în raport cu tipul histopatologic

Formațiunile tumorale de tip ductal au prezentat ponderea cea mai mare în rândul pacienților clasificate molecular ca Luminal B, unde au reprezentat 89,71% din cazuri, și ponderea cea mai mică în rândul pacienților din subtipul Triplu negativ, 60,71% din cazuri. De asemenea coeficientul de corelație Pearson ($r = 0,219$, cu un nivel de semnificație statistică $p < 0,0001$ confirmă existența unei relații între cei doi parametrii (Figura nr. 87 și tabelul nr. LXVI).

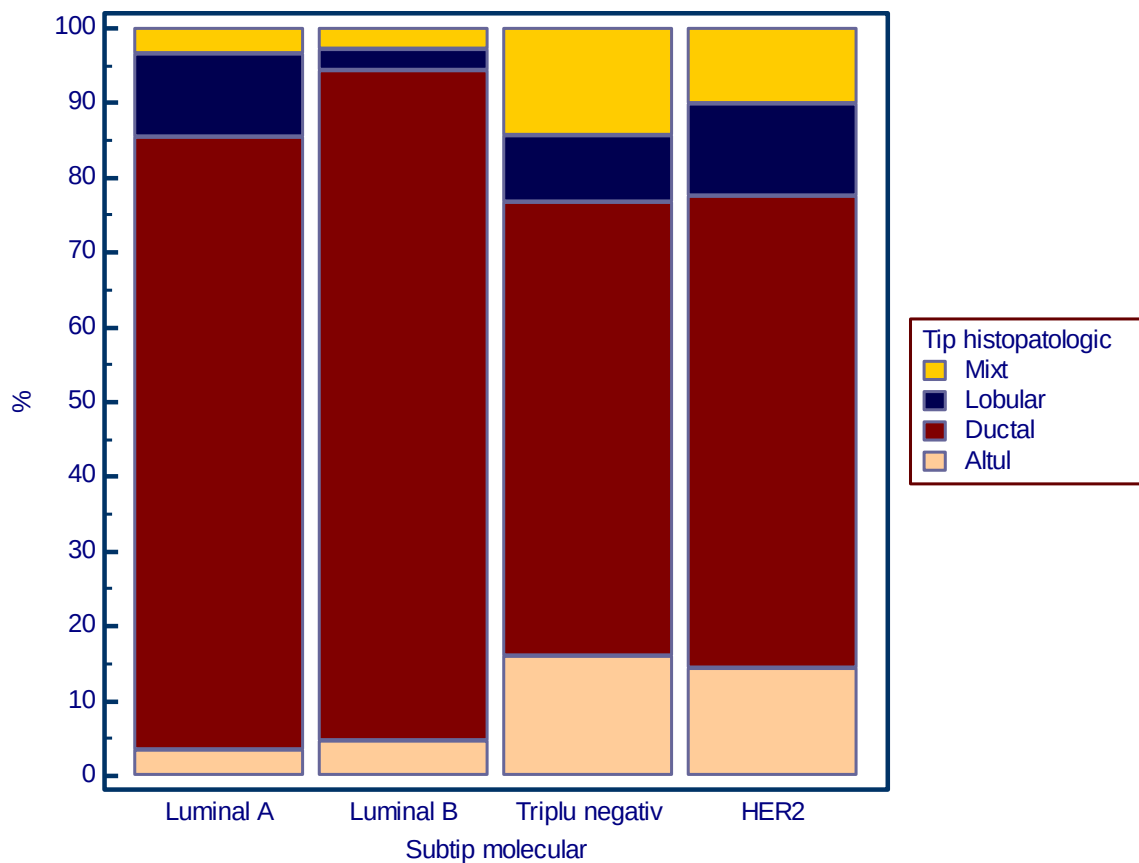


Figura nr. 87 - Distribuția pacienților în funcție de tipul histopatologic în raport cu subtipul Tumoral

		Tip Histopatologic
Subtip molecular	Correlation Coefficient	0,219
	Significance Level P	<0,0001
	n	438
Luminal A	Correlation Coefficient	-0,131
	Significance Level P	0,0060
	n	438
Luminal B	Correlation Coefficient	-0,114
	Significance Level P	0,0172
	n	438
Triplu negativ	Correlation Coefficient	0,204
	Significance Level P	<0,0001
	n	438
HER2	Correlation Coefficient	0,147
	Significance Level P	0,0020
	n	438

Tabelul nr. LXVI - Corelația tipul histopatologic cu subtipul molecular

DISCUȚII

- Având în vedere caracterul retrospectiv al cercetării noastre, simptomatologia inițială nu a putut fi cuantificată cu exactitate. Pe de altă parte ea, nefăcând obiectul direct al studiului, am considerat inoportună prezentarea datelor cu privire la semnele și simptomele pacientelor, la momentul internării.
- Tumorile care au depășit unul dintre cadrane și pentru care nu s-a putut stabili în mod exact punctul de plecare, vor fi atribuite cadranelor în care este situată cea mai mare parte a tumorii. Dacă tumora este egal repartizată în două cadrane, s-a considerat că aparține cadranelor ce imprimă în evoluție prognosticul cel mai nefavorabil. În cadrul cercetării noastre, cele mai multe cazuri au fost la nivelul cadranelor supero-extern (232 cazuri, reprezentând 52,96%). Frecvența celorlalte cadrane a fost, după cum urmează: supero-intern (74 de cazuri, reprezentând 16,89%), infero-extern (52 de cazuri, reprezentând 11,87%), central (46 de cazuri, reprezentând 10,50%) și infero-intern (34 de cazuri, reprezentând 7,78%)
- Nu de puține ori în practica noastră zilnică ne întâlnim cu paciente care fac investigații mai mult sau mai puțin complexe de tipul ecografiei, mamografiei sau chiar RMN-ului mamar pentru leziuni mamare la care examenul clinic ar stabili cu certitudine diagnosticul sau chiar pentru leziuni care nu aparțin țesutului mamar. Dorim să atragem atenția asupra importanței examenului clinic în general și cu atât mai mult în această patologie și asupra unui alt aspect, acela al excesului de investigații invazive, scumpe, fără indicație.
- Parametrii biologici reprezintă elemente esențiale în stabilirea managementului terapeutic, fiind corelați cu gradul de evoluție al bolii, dar, în studiul nostru, nu s-a putut pune în evidență corelația acestora cu subtipul molecular.
- La pacientele la care examinarea clinică și imagistică nu pun în evidență dispersia axilară a bolii, este optimă efectuarea biopsiei ganglionului sentinela înainte sau în cursul managementului chirurgical al bolii. În lotul nostru, această tehnică a fost efectuată în 213 cazuri, cel mai frecvent în cazul subtipului Luminal A, urmat ca frecvență de subtipul Luminal B, triplu negativ și în cele din urmă HER2.
- În urma intervenției chirurgicale, examenul anatomopatologic minuțios al piesei de sinteză trebuie să precizeze cât mai multe detalii referitoare la gradul de malignitate al tumorii, la extensia tumorii în glanda mamară, la mușchii și fasciile pectorale și, mai ales, la invazia

ganglionilor axilari. Toate aceste date sunt necesare pentru stabilirea indicației terapeutice corecte și a prognosticului.

- Examinarea anatomopatologică a formațiunii tumorale, trebuie sa include, ca elemente esențiale de diagnostic tipul histologic, gradul de diferențiere și evaluarea imunohistochimică.
- Subtipul luminal A este întâlnit la aproximativ 70% din cazuri. Acesta cuprinde tumori ce au de obicei un grad histologic de diferențiere scăzut (G1-G2) fiind caracterizate prin niveluri mai ridicate de ER și niveluri mai scăzute ale genelor legate de proliferare. Tipul luminal-A este definit ca fiind tumorile ER-pozitive și/sau PR-pozitive cu indicele HER2 negativ și cu Ki67 <14% (antigenul celular nuclear proliferant) prin imunohistochimie. Pacienții diagnosticați cu acest subtip au un prognostic mai bun, o rată de supraviețuire mai mare și un răspuns bun la terapia hormonală; de asemenea riscul de recidivă este mai scăzut comparativ celorlalte subtipuri [21].

În cadrul cercetării noastre, au fost încadrate 226 de cazuri, reprezentând 51,59%.

- Subtipul luminal B - apare la aproximativ 15-20% din neoplasmele mamare, au un grad histologic mai mare, o agresivitate crescută, un număr crescut al genelor implicate în proliferare; cele mai importante gene implicate în proliferare sunt; omologul oncogen viral al mieloblastozei aviare (V-MYB), gamma glutamil hidrolaza (GGH), proteina transmembranară asociată cu lizozomul 4-beta (LAPTMB4) proteina legată 1 (NSEP1) și ciclina E1 (CCNE1). Acest subtip este definit prin ER pozitiv, PR pozitiv, HER2 pozitiv/negativ, ki67>14%. Este corelat cu un prognostic mai prost, o supraviețuire mai scăzută și un risc de recidivă ridicat ; s-a constatat de asemenea și un răspuns scăzut la hormonoterapie comparativ cu subtipul luminal A, dar un raspuns mai bun la terapia neoadjuvantă [21].

Evaluarea lotului studiat, a pus în evidență un număr de 107 cazuri încadrate în subtipul Luminal B, reprezentând 24,42%.

- HER-2 acronimul pentru receptorul-2 al factorului de creștere epidermal uman este considerat un important marker pentru diagnosticul și prognosticul cancerului de sân. El este exprimat pe suprafața celulelor normale, supraexpresia sa apare la 20-25% la celulele tumorale ale cancerului mamar ca rezultat al alterărilor în amplificarea ERBB2. Morfologic, aceste tumori sunt proliferative, au grade histologice și nucleare ridicate și mai mult depășește 40% prezentând mutații la nivelul genei p53 [22-26]. Aproximativ 50% dintre neoplasmele mamare HER2-pozitive sunt pozitive pentru ER, dar în general exprimă niveluri scăzute ale ER. Tumorile ce prezintă supraexpresia acestei gene sunt

denumite HER-2 +, prezintă cel mai agresiv tip de cancer mamar prin agresivitatea metastazelor (în special la nivel osos, cerebral și visceral) și rezistență crescută la terapie .

- Tipul Triplu Negativ afectează în special femeile tinere cu vârsta până în 45 de ani și cu o preponderență crescută la rasa afroamericană. Acest subtip reprezintă 10-15% din totalul neoplasmelor mamare, fiind caracterizat printr-un grad histologic înalt, indice mitotic și proliferativ ridicat și prezența de zone de necroză și fibroză situate central. Tumorile prezintă niveluri crescute de markeri mioepiteliali bazali precum EGFR, CK5, CK14 și CK17 dar nu exprimă ER, PR sau HER2, motiv pentru care mai sunt denumite și triplu negative [32].

Societatea Americană de Medicină oncologică definește tumorile triplu negative prin lipsa expresiei ER / PR (<1%) și HER2 (0 sau 1+) și confirmarea stării HER2 prin fluorescență hibridizare in situ (FISH) dacă este nedeterminată (2+) de către IHC [33].

Distribuția pacienților incluse în studiu, din perspectiva subtipului molecular, a pus în evidență 56 de cazuri, reprezentând 12,891%, incluse în subtipul triplu negativ.

În tratamentul acestor neoplasme, terapiile specifice nu sunt momentan disponibile, așadar standardul este reprezentat de terapia combinată cu un taxan și o antraciclină. Deși prognosticul este unul rezervat se pare că aceste tumori răspund mai bine la tratament comparativ cu cele de tip luminal. Acest concept poartă denumirea de “paradox triplu negativ” [35].

CONCLUZII

1. Tema abordată este, în prezent, de interes major datorită implicațiilor pe care terapiile țintite asupra particularităților moleculare și genetice ale formațiunilor tumorale, le pot avea în vederea obținerii dezideratului de curativitate oncologică.
2. Vârsta de apariție a neoplasmului mamar nu predispune la dezvoltarea unui anumit subtip molecular al formațiunii tumorale.
3. Deși perioada de activitate endocrină a gonadelor reprezintă un factor de risc " per se " în dezvoltarea patologiei neoplazice mamare, totuși nici vârsta de apariție a menarhei, nici vârsta de instalare a menopauzei și nici perioada dintre acestea, nu s-a dovedit a constitui un factor de risc pentru apariția unui anumit subtip molecular.
4. Nuliparitatea este demonstrată a influența apariția neoplasmului mamar, dar subtipul molecular al acesteia este independent de numărul de nașteri.
5. Comorbiditățile constituie un factor de prognostic în evoluția cancerului mamar prin limitarea posibilităților terapeutice, dar nu influențează apariția unui anumit subtip molecular.
6. Indicele de masă corporală nu constituie un element predictiv pentru subtipul molecular.
7. O valoare crescută a antigenului carcinoembrionar și a CA 15-3 poate orienta clinicianul, în cazul unei tumori mamare, asupra subtipului molecular, chiar înainte de o confirmare histopatologică.
8. Cercetarea noastră a demonstrat agresivitatea crescută a subtipurilor triplu negativ și HER2 prin invazia mai rapidă și mai extensivă a ganglionilor axilari.
9. Tehnica ganglionului sentinelă, reprezintă o alternativă viabilă și recomandată în toate subtipurile moleculare, cu scopul de a preveni o limfodisecție gratuită.
10. Limfadenectomia axilară reprezintă atât un element diagnostic cât și terapeutic, fiind obligatoriu de realizat, de cele mai multe ori în formă extinsă, la subtipurile triplu negativ și HER2, acesta din urmă având invazie ganglionară chiar în stadii incipiente.
11. Subtipurile moleculare triplu negativ și HER2 s-au dovedit a avea un ritm rapid de evoluție, fiind diagnosticate în stadii mai avansate.

BIBLIOGRAFIE

- [1]Iorio MV, Casalini P, Piovan C, Di Leva G, Merlo A, Triulzi T, Menard S, Croce CM, Tagliabue E. microRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69:2195–2200.
- [2]Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest.* 2010;28(9):963–968.
- [3]Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(10):1848–1855.
- [4]Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490:61–70.
- [5]Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011;378:1812–1823.
- [6]Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin S, Dunning MJ, Barbosa-Morais NL, Teschendorff AE, Green AR, Ellis IO, Tavaré S, Caldas C, Miska EA. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol.* 2007;8:R214
- [7]Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* 2006;208:495–506
- [8]Toussaint J, Sieuwerts AM, Haibe-Kains B, Desmedt C, Rouas G, Harris AL, Larsimont D, Piccart M, Foekens JA, Durbecq V, Sotiriou C. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *BMC Genomics.* 2009;10:424.
- [9]Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:3726–3734
- [10]Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736–50.

- [11]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.
- [12]Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. *Breast J.* 2009;15(6):593–602.
- [13]Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(23):2020–2028.
- [14]Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628–635.
- [15]Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, 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(7):e48–e72.
- [16]Vallejos CS, Gomez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, Suazo JF, Neciosup SP, Leon M, de la Cruz MA, Vigil CE. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clinical Breast Cancer.* 2010;10:294–300.
- [17]Pusztai L, Broglio K, Andre F, Symmans WF, Hess KR, Hortobagyi GN. Effect of molecular disease subsets on disease-free survival in randomized adjuvant chemotherapy trials for estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4679–4683.
- [18]Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747–752.
- [19]Gatza ML, Lucas JE, Barry WT, Kim JW, Wang Q, Crawford MD, Datto MB, Kelley M, Mathey-Prevot B, Potti A, Nevins JR. A pathwaybased classification of human breast cancer. *PNAS.* 2010;107:6994–6999.
- [20]Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris A, Bogaerts J, Therasse P, Floore A, Amakrane M, Piette F, Rutgers E, Sotiriou C, Cardoso F, Piccart MJ, Consortium T. Validation and clinical utility of

a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1183–1192

[21] Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:2257–2261.

[22] Van Roosbroeck K, Pollet J, Calin GA. miRNAs and long noncoding RNAs as biomarkers in human diseases. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13:183–204.

[23] Carey L, Perou C, Livasy C, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *J Am Med Assoc.* 2006;295:2492.

[24] van den Brandt PA. A possible dual effect of cigarette smoking on the risk of postmenopausal breast cancer. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(8):683-690. doi:10.1007/s10654-017-0282-7.

[25] 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.

[26] 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:e2718.

[27] 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; 13:412.

[28] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.

[29] 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.

[30] Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GRJC, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006;19:164-71.

[31] NHS Scotland. Introduction of managed clinical networks within the NHS in Scotland. 1999. www.sehd.scot.nhs.uk/mels/1999_10.htm.

- [32]Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014; 149:267.
- [33]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.
- [34]Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3836.
- [35]EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. 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.
- [36]Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569.
- [37]Kurian A, Fish K, Shema S, et al. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R99.
- [38]Sierra-Martinez M, Hernández-Cadena L, García-Sánchez JR, Acosta-Altamirano G, Palacios-Reyes C, Alonso-Themann PG, García-Ortiz L, Quintas-Granados LI R-HO. Predictive polymorphisms for breast cancer in postmenopausal Mexican women. *J Can Res Ther.* 2018;14(6):640.
- [39]Xu Y-L, Sun Q, Shan G-L, et al. A case-control study on risk factors of breast cancer in China. *Arch Med Sci.* 2012;2(57):303-309. doi:10.5114/aoms.2012.28558.
- [40]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.
- [41]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.
- [42]Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(5):385-395. doi:10.1097/CEJ.0000000000000406.

- [43]Jeong SH, An Y, Choi JY, et al. Risk reduction of breast cancer by childbirth, breastfeeding, and their interaction in Korean women: Heterogeneous effects across menopausal status, hormone receptor status, and pathological subtypes. *J Prev Med Public Heal.* 2017;50(6):401-410. doi:10.3961/jpmp.17.152.
- [44]Haagensen CD, Stout AP. CARCINOMA OF THE BREAST: II. CRITERIA OF OPERABILITY. *Ann Surg* 1943; 118:859.
- [45]Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2917.
- [46]Hamaker ME, Bastiaannet E, Evers D, et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49:545.
- [47]Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJA, Carney PA, Kerlikowske K, Miglioretti DL, et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: a comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas* 2010. 9;67:60-6. [PMC free article]
- [48]Laki F, Kirova Y, Savignoni A, Campana F, Levu B, Estve M, et al. Management of operable invasive breast cancer in women over the age of 70: long-term results of a large-scale single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1530-8.
- [49]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.
- [50]Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* April 2005;34:405-12.
- [51]Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1571-9.
- [52]Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003;39:1718-29.
- [53]Thomson CS, Brewster DH, Dewar JA, Twelves CJ. Improvements in survival for women with breast cancer in Scotland between 1987 and 1993: impact of earlier diagnosis and changes in treatment. *Eur J Cancer* 2004;40:743-53.
- [54]Brown SBF, Mallon EA, Edwards J, Campbell FM, McGlynn LM, Elsberger B, et al. Is the biology of breast cancer changing? A study of hormone receptor status 1984-1986 and 1996-1997. *Br J Cancer* 2009;100:807-10.
- [55]Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003;21:28-34.

- [56]Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down by 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
- [57]Atun R, Ogawa T, Martin-Moreno JM. Analysis of national cancer control programmes in Europe. 2009.
- [58]Stitzenberg K, Meropol N. Trends in centralization of cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2824-31.
- [59]Anderson BO, Kaufman CS, Keil KD, Carlson RW. Interdisciplinary coordination for breast cancer care: a rational approach to detection, diagnosis, and treatment. *Dis Manag Health Outcomes* 2008;16:7-11.
- [60]Department of Health UK. Cancer reform strategy. 2007. www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_081006.
- [61]Clinical Oncological Society of Australia, Cancer Council Australia, and the National Cancer Control Initiative 2002. Optimising cancer care in Australia. 2003. www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/user-upload/publications/reports/optim_cancer_care.pdf.
- [62]Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996;348:313-8.
- [63]Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C. Specialisation and breast cancer survival in the screening era. *Br J Cancer* 2003;88:1708-12. [PMC free article]
- [64]Fosker CJ, Dodwell D. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? 2010. www.bmj.com/rapid-response/2011/11/02/cost-mdt.
- [65]Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006;7:935-43.
- [66]Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Love S, Osteen RT, et al. The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann Surg* 1985;2001:1649.
- [67]Locker AP, Ellis IO, Morgant DAL, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW, et al. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:8904.
- [68]Taylor C, Munro AJ, Glyndodwellnne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ* 2010;340:c951.

- [69]Hong NJL, Wright F, Gagliardi A, Paszat L. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review. *J Surg Oncol* 2010;102:125-34.
- [70]Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *Eur J Cancer* 2006;42:2480.
- [71]Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005;93:977-8. [PMC free article]
- [72]Kendrick S. The development of record linkage in Scotland: the responsive application of probability matching. In: Committee on Applied and Theoretical Statistics, National Research Council; Federal Committee on Statistical Methodology, Office of Management and Budget. Record linkage techniques—1997: proceedings of an International Workshop and Exposition. National Academies Press, 1999: 319-32. www.nap.edu/catalog.php?record_id=6491.
- [73]Kendrick SW, Clarke JA. The Scottish medical record linkage system. *Health Bull (Edinburgh)* 1979;51:72-9.
- [74]Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: An analysis of clinical and pathological differences and their implications in natural history, progress, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:12819.
- [75]Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SAa, Gadeberg CC, Kjaer M et al. On behalf of DBCG. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast conserving treatment. Results from the DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncol* 2002;41:36980
- [76]Enger SM, Thwin SS, Buist DSM, Field T, Frost F, Geiger AM, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol* 2006;24:4377-83.
- [77]Carstairs V, Morris R. Deprivation and health in Scotland. Aberdeen University Press, 1991.
- [78]McLaren GB, Bain M. Deprivation and health in Scotland: insights from NHS data. NHS Scotland, 1998.
- [79]Deasy C, Bray JE, Smith K, Wolfe R, Harriss LR, Bernard SA, et al. Cardiac arrest outcomes before and after the 2005 resuscitation guidelines implementation: evidence of improvement? *Resuscitation* 2011;82:984-8.
- [80]Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 1972;34:187-220.

- [81]Spiegelhalter DJ. Handling over-dispersion of performance indicators. *Qual Saf Health Care* 2005;14:347-51.
- [82]Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, Brewster DH, Black RJ. Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:308-15.
- [83]Bilimoria KY, Bentrem DJ, Feinglass JM, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Directing surgical quality improvement initiatives: comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol* 2008;26:4626-33.
- [84]Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a 40. McCarthy M, Datta P, Khachatryan A, Coleman MP, Rachet B. Would compliance with cancer care standards improve survival for breast, colorectal and lung cancers? *J Epidemiol Community Health* 2008;62:650-4.
- multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994;70:363-70. [PMC free article]
- [85]Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1246-8.
- [86]Ruhstaller T, Roe H, Thürlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: an indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer* 2006;42:2459-62.
- [87]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.
- [88]Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:1925.
- [89]Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen M-B, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breastconserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:68893.
- [90]Kurtz JM, Spitalier J-M, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, et al. Mammary recurrence in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:2716.
- [91]Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery

and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:100515.

[92] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:94955.

[93] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999;353:16418.

[94] Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979;300:12425.

[95] Ottesen G, Andersen JA, Blichert-Toft M, Axelsson C. Frequency and types of chest wall recurrences among node negative breast cancer patients. *Acta Oncol* 1988;27:6014.

[96] Langlands AO, Pocock SJ, Kerr GR, Gore SM. Long-term survival of patients with breast cancer: a study of the curability of the disease. *Br Med J* 1979;2:124751.

[97] Rutgers EJTh for the EUSOMA Consensus Group. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *EJC* 2001;37:44753.

[98]Tubiana M, Koscielny S. Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat.* 1991;18:125–140.

[99]Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *BMJ.* 2005;330:217–220.

[100]Goldhirsch A, Gelber RD, Price KN, et al. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet.* 1994;343:377–381.

[101]Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687–1717.

[102]Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337:949–955.

[103]Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82:247–253.

[104]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

adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378:771–784.

[105]McGale P, Taylor C, Correa 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;383:2127–2135.

[106]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.

[107]Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 year results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *EJC*. 2013;49

[108]Bilimoria KY, Bentrem DJ, Feinglass JM, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Directing surgical quality improvement initiatives: comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol* 2008;26:4626-33.

[109]Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I. NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(suppl) abstr LBA1003

[110]Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(4):672–81.

[111]Zhang XH, Giuliano M, Trivedi MV, et al. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6389–6397. [PMC free article]

[112]Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1504–1511. [PMC free article]

[113]Ludwig Breast Cancer Study Group Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med*. 1988;319:677–683.

[114]Jordan VC, Zava DT, Eppenburger U, et al. Reliability of steroid hormone receptor assays: An international study. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19:357–363.

[115]Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.

[116]Quesnel B. Tumor dormancy and immunoescape. *APMIS*. 2008;116:685–694.

- [117]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
- [118]Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomised studies. *JCO.* 2006;24:2268–2275.
- [119]Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:688–694, 696.
- [120]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.
- [121]Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.* 2006;24:5091–5097.
- [122]National Institute for Clinical Excellence Guidance on cancer services: Improving outcomes in breast cancer—manual update.
- [123]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. [PMC free article]
- [124]Recht A, Edge SB, Solin LJ. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *JCO.* 2001;19:1539–1569. [[PubMed](#)]
- [125]Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:997–1002.
- [126]Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:10393–10398.
- [127]Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/ Accessed June 17, 2013.
- [128]Singh GK MB, Hankey BF, Edwards BK. Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, Mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975–1999. NCI Cancer Surveillance Monograph Series, Number 4. NIH Publication No. 03-5417. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.

- [129]Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ*. 2004;170:1263–1273.
- [130]Katz A, Strom EA, Buchholz TA. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *JCO*. 2000;18:2817–2827.
- [125]Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–1241. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
- [126]Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008; 47:672.
- [127]Litiere 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):412–419. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
- [128]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. doi: 10.1007/s10549-011-1867-6.
- [129] 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.
- [130]van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143–1150. doi: 10.1093/jnci/92.14.1143.
- [131]Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750–2767.
- [132]Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752.
- [133]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.

- [134]Albain KS, Green SR, Lichter AS, et al. Influence of patient characteristics, socioeconomic factors, geography, and systemic risk on the use of breast-sparing treatment in women enrolled in adjuvant breast cancer studies: an analysis of two intergroup trials. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):3009–3017.
- [135]Moller P, Hagen AI, Apold J, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations–family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–1717. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.023.
- [136]Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA*. 2009;302(14):1551–1556. doi: 10.1001/jama.2009.1450.
- [137]Águas F, Martins A, Gomes TP, Sousa MD, Silva DP. Prophylaxis approach to a-symptomatic post-menopausal women: Breast cancer. *Maturitas* 2005;52(Suppl1):23-31.
- [138]Weinberg OK, Marquez-Garban DC, Pietras RJ. New approaches to reverse resistance to hormonal therapy in human breast cancer. *Drug Resist Updates* 2005;8:219-33.
- [139]Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [140]Hung MC, Lau YK. Basic science of HER-2/neu: A review. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 12):51-9.
- [141]Gancberg D, Lespagnard L, Rouas G, Paesmans M, Piccart M, Di Leo A, et al. Sensitivity of HER-2/neu antibodies in archival tissue samples of invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000;113:675-82.
- [142]Sabiston DC, Lyster HK. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. 15 th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1997.
- [143]Lamy P-J, Verjat T, Paye M, Servanton AC, Grenier J, Leissner P, et al. NASBA: A novel approach to assess hormonal receptors and ERBB2 status in breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2005;44:3-12
- [144]Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer: An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971;25:270-5.
- [145]Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189-97.
- [146]Goss PE. Breast cancer prevention-clinical trials strategies involving aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mole Biol* 2003;86:487-93.

- [147]Terry MB, Gammon MD, Zhang FF, Tawfik H, Teitelbaum SL, Britton JA, et al. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. *JAMA* 2004;291:2433-40.
- [148]Etkind P, Sparano J. Prevention. In: Roses DF, editor. *Breast cancer*. Churchill Livingstone; 1999.
- [149]Goss PE, Strasser-Weippl K, Brown M, Santen R, Ingle J, Bissell M. Prevention strategies with aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2004;10:372S-9S.
- [150]Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15:48–65.
- [151]Jordan VC, Robinson SP. Species-specific pharmacology of anti-estrogens: role of metabolism. *Fed Proc*. 1987;46:1870–1847.
- [152]Dowsett M, Jones A, Johnston SR, et al. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1511–1515.
- [153]Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:1286–1291
- [154]Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451–1467.
- [155]Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352:98–101.
- [156]Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:283–290.
- [157]Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998;352:93–97.
- [158]Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:727–737.
- [159]Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P1 study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371–1388.

[160]Witters LM, Kumar R, Chinchilli VM, Lipton A. Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER-2-neu antibody. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:1-