

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL: MEDICINA**

**Studiul Clinic și Eșecul Tratatamentului la Cancerul de Sâ  
Precoce După Intervenție Chirurgicală Conservatoare a  
Sânului**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CONDUCTOR ȘTIINȚIFIC:  
Prof. Dr. EUGEN BRATUCU**

**DOCTORAND:  
DR. MOHAMMAD M. AL DAQAF**

**BUCUREȘTI  
2018**

## **Cuprins**

<b>1. Introducere.</b>	<b>1</b>
<b>2. Metodologia.</b>	<b>2</b>
<b>3. Rezultate.</b>	<b>4</b>
<b>4. Discuții.</b>	<b>25</b>
<b>5. Concluzii.</b>	<b>38</b>
<b>6. Bibliografie.</b>	<b>39</b>

# 1. Introducere

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer la femei în țările occidentale dezvoltate și devine și mai semnificativ în multe țări în curs de dezvoltare. Cu toate că există o creștere anuală a incidenței, dar mortalitatea la cancerul mamar a rămas relativ stabilă, probabil reflectând beneficiile combinate ale detectării stadiul și unui tratament mai bun **(1)**.

Opțiunile pentru administrarea chirurgicală a tumorii primare includ chirurgie de conservare a sânilor plus radioterapie, mastectomie plus reconstrucție și mastectomie în monoterapie. Trebuie efectuată și staționarea chirurgicală a axilului **(2)**.

Rezultatul după intervenția chirurgicală conservatoare la sân și radioterapia postoperatorie a fost foarte asemănător cu cel după mastectomie, terapia de conservare a sânilor devine tratamentul de alegere pentru cancerul de sân precoce. Chirurgia conservatoare de sân (BCS) a fost inițial efectuată pentru a reduce morbiditatea fizică și psihologică a mastectomiei **(3)**.

Chirurgia de conservare a sânilor (BCS) a devenit standardul aur pentru pacienții cu cancer de sân precoce, iar mastectomia rămâne o opțiune și este necesară în cel puțin 20% dintre femeile cu tumori multicentrice , CDIS și tumori mari sau recurente **(4)**.

Selecția adecvată a pacienților este esențială pentru succesul BCS și este o încercare de a echilibra o rată scăzută acceptabilă a recurenței locale la sân cu un rezultat cosmetic bun **(5)**.

Starea marginală, vârsta, multicentricitatea tumorii și utilizarea radioterapiei și a terapiei hormonale adjuvante au fost determinanți importanți ai riscului de reapariție locală. Cu excepția marginii chirurgicale, variabilele legate de calitatea managementului chirurgical nu au prezis riscul reapariției locale **(6)**.

Dincolo de factorii de risc stabiliți, testarea genetică permite identificarea pacienților cu risc crescut (purtători de mutație BRCA) care pot beneficia mai degrabă de mastectomie bilaterală decât BCS. Variațiile genetice umane pot fi relevante pentru evaluarea eșecului local **(7)**.

## **2. Metodologia**

### **2.1. Obiectivele studiului.**

- Evaluarea rezultatului și prognosticului terapiei cu păstrarea sânului aplicată pacienților cu carcinom mamar în stadiu incipient și a eșecului terapeutic (recurența) și a factorilor predictivi pentru astfel de eșec prin studierea caracteristicilor clinico-patologice ale tumorilor primare și IBTR.
- Examinarea relației dintre IBTR și eventualele disfuncționalități ale altor organe.
- Raportarea supraviețuirii fără boală (LDFS) și a supraviețuirii globale (OAS) după BCT la cancerul de sân invaziv în stadiul incipient și analiza factorilor de prognostic.

### **2.2. Criteriile de includere și excludere.**

În scopul de a reduce la minim erorile în procesul de selecție, au fost stabilite criterii de includere și de excludere. Subiecții incluși în acest studiu au fost pacienți diagnosticați cu cancer de sân invaziv în stadiul I sau II, astfel cum este definit de către Comitetul American Comun pentru Cancer (AJCC), tratat cu terapia cu păstrarea sânului. Includerea a fost limitată la aceste pacienți. Au fost incluse femeile de toate vârstele.

Terapia cu păstrarea sânului a fost definită ca fiind îndepărtarea chirurgicală a tumorii maligne cu o margine de siguranță, stadializarea disecției ganglionilor limfatici axilari și aplicarea de radiații postoperatorii la întregul sân, utilizându-se un protocol de radiații. În acest studiu marginea egală sau mai mare de 1 cm a fost numită margine negativă. marginea pozitivă este definită de prezența celulelor tumorale imediat la marginea rezecției (la o margine de rezecție). Și marginea apropiată definită ca cellule canceroase între marginea negativă și cea pozitivă (care nu implică marginea rezecției și mai puțin de 1 cm).

Disecția axilară a nodulilor limfatici. A urmat pentru nivelul I și nivelul II. Nivelul III a fost luat numai dacă a fost implicat intraoperator.

Doză standard de radioterapie aplicată a fost administrată întregului sân la 5000 cGY pe o perioadă de cinci săptămâni împărțită în 25 sesiuni zilnice de radioterapie, creșterea standard a dozei radiațiilor a fost cu încă 1000 cGY în 5 zile. Tuturor pacienților li s-au

făcut istoricul medical, examenul clinic complet general și local, mamografie bilaterală și ecografie de sân și axilă (categoria BIRADS), biopsia tisulară și diagnosticarea metastazei.

Pacientele cu recurență au fost diagnosticate la monitorizarea prin examen clinic, radiologie și biopsie tisulară.

Recurență locală înseamnă recurența tumorii la nivelul sânelui ipsilateral. Recurență regională înseamnă recidivă nodală la nivelul ganglionilor limfatici axilari sau interni mamari ipsilaterali. Recurență locoregională înseamnă recurența tumorii atât la nivelul sânelui ipsilateral, și la nivelul ganglionilor limfatici.

Criteriile de excludere, pe de altă parte, au inclus paciente care au suferit o terapie cu păstrarea sânelui pentru carcinom in situ, pacientele cu carcinom mamar avansat la nivel local, pacientele cu carcinoame metastatice, pacientele cu multiceentricitate și multifocalitate, pacientele cu carcinom mamar contralateral sincron/metacron și pacientele care nu au beneficiat de tratament adjuvant sau au abandonat monitorizarea la spitalul clinic după terminarea tratamentului.

În acest studiu, 100 de paciente care corespund criteriilor noastre admise de Centrul Oncologic A între iunie 2014 și mai 2017 au fost diagnosticate cu carcinom mamar în stadiu incipient și au fost supuse unei intervenții chirurgicale cu păstrarea sânelui.

### 2.3. Analize statistice.

Datele au fost descrise din punct de vedere statistic în ceea ce privește deviația standard  $\pm$  ( $\pm$  SD), sau frecvențele (numărul de cazuri) și procentele. Compararea între grupurile de studiu a fost realizată cu utilizarea testului Chi-square ( $X^2$ ). În schimb a fost folosită ecuația Yates atunci când frecvența așteptată era mai mică de 5. Analiza supraviețuirii a fost efectuată pentru diferitele măsuri finale cu utilizarea statisticilor Kaplan Maier prin calcularea perioadei de supraviețuire medie pentru fiecare grup cu 95 %CI și graficele de supraviețuire corespunzătoare. Compararea a fost făcută între diferiți factori prin metoda Log-rank folosind ecuația Cox-Mantel. A fost folosită regresia multivariată Cocs pentru determinarea efectului preferențial al variabilelor importante asupra OAS și LDFS. Valorile P mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic. Toate calculele statistice au fost efectuate utilizând programul informatic IBM SPSS (Pachetul Statistic pentru Științele Sociale; Corp IBM, Armonk, NY, SUA) versiunea 22 pentru Microsoft Windows.

Punctele finale de supraviețuire au fost calculate în funcție de fiecare predictor de la data intervenției chirurgicale a leziunii primare după cum urmează:

- Supraviețuirea fără boală; până la data recurenței locale/ultima monitorizare.
- Supraviețuirea globală; până la data ultimei monitorizări / decesul pacientelor, indiferent de cauză.

### 3. Rezultatul

#### 3.1. Prezentare generală.

Analiza datelor a 100 pacienți de sex feminin care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare la sân pentru cancerul de sân precoce a fost făcută așa cum s-a menționat în metode.

#### 3.2. Analiza datelor descriptive.

##### 3.2.1. Analiza datelor descriptive a tumorii primare.

Vârsta medie la momentul diagnosticului a fost 49 de ani (interval, 26-75 ani).

Tabelul (4): Vârsta, istoricul familial și grupurile asociate de boală a pacienților de sex feminin care au suferit o intervenție chirurgicală conservatoare de sân pentru cancerul de sân precoce.

	Numărul de procente N = 100	La sută%
<b>Vârsta</b>		
<=40	25	25
>40	75	75
<b>Istorie de familie</b>		
da	19	19
Nu	69	69
Nu știu	12	12
<b>Boli asociate</b>		
da	36	36
Nu	64	64

Tabelul de mai sus a arătat că 25% dintre pacienți aveau vârsta sau mai puțin de patruzeci de ani. În timp ce 75% erau mai mari. 19%, 69%, 12% au avut + ve istorie de familie, - ve istoria familiei și istoria familiei necunoscute respectiv. 36% dintre pacienți au avut boală asociată, iar 64% nu au avut nici o boală asociată.

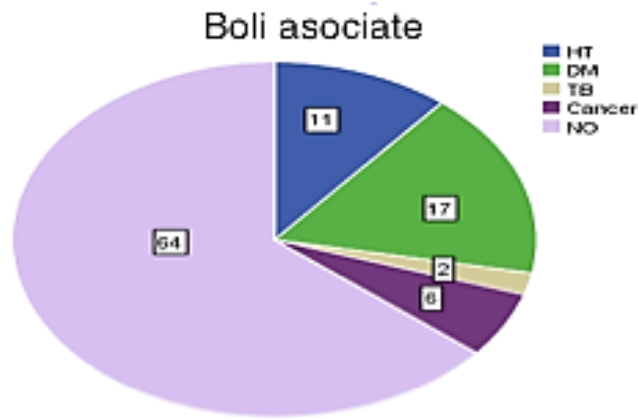


Figura (4): Modelul bolii asociate a pacienților cu cancer de sân care au suferit o intervenție chirurgicală conservatoare la nivelul sânilor. S a demonstrat că 64% dintre pacienți nu au avut nici o boală asociată, iar 36% dintre pacienți au avut boală asociată, incluzând vârsta, diabetul mellitus (DM) cu 17%, 11% la hipertensiune (HT), 6% cancer doar 2% la tuberculoza (TBC).

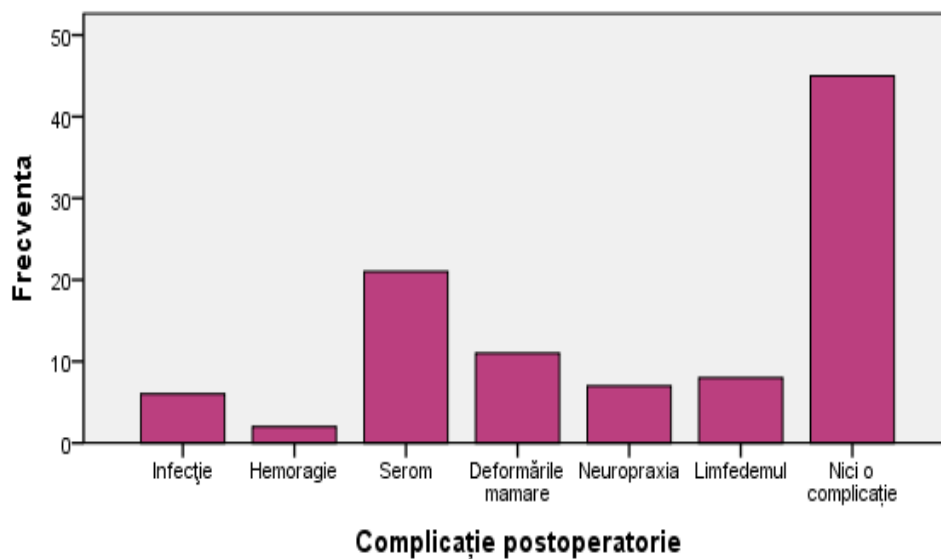


Figura (5): Complicație postoperatorie a pacienților cu cancer de sân incipient care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare la nivelul sânilor. S a arătat că 46% dintre pacienți nu au avut nicio complicație și 54% dintre pacienți au avut complicații cu incidență maximă la seromul cu 21%.



Tabelul (5): Caracteristicile clinicopatologice ale tumorii primare la pacienții cu cancer de sân la femeile care au suferit o intervenție chirurgicală conservatoare.

	<b>Număr</b> N = 100	<b>La sută</b> %
<b>Mamografie + Ecografie (BIRADS)</b>		
II	2	2
III	13	13
IV	27	27
V	58	58
<b>Dimensiunea tumorii</b>		
T1	13	13
T2	87	87
<b>Grupurile de ganglioni limfatici</b>		
N0	47	47
N1	22	22
N2	31	31
<b>Tip histologic</b>		
ductal	72	72
Lobular	19	19
Alte	9	9
<b>Gradul histologic</b>		
I	11	11
II	65	65
III	24	24
<b>marginea de siguranță</b>		
Pozitiv	4	4
Negativ	90	90
Închis	6	6
<b>Starea RE și RP</b>		
Pozitiv	67	67
Negativ	33	33

<b>CIE</b>		
Prezent	13	13
Nu este prezent	87	87
<b>ILV</b>		
Pozitiv	16	16
Negativ	84	84
<b>Tratamentul sistemic adjuvant</b>		
<b>La radioterapie</b>		
CTH	28	28
hormonale	5	5
CTH + hormonale	59	59
Nici unul	8	8

Tabelul de mai sus a arătat că un total de 100 de pacienți au suferit BCS. Optzeci și șapte de pacienți (87%) au avut tumori T2, cincizeci și trei pacienți (53%) au implicat nodal, 60 de pacienți au prezentat un grad moderat, iar treizeci și trei (33%) au avut receptori hormonali negativi, 90% pacienții au avut masele de siguranță negative.

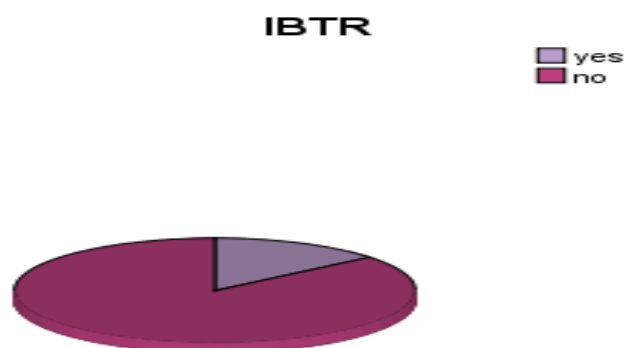


Figura (6): Modelul eșecului tratamentului la pacienții de sex feminin de cancer de sân care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare la nivelul sânelor. S-a arătat că incidența IBTR a fost de 14% pentru pacienții cu cancer de sân precoce de sex feminin care au suferit o intervenție chirurgicală conservativă la sân.

### 3.2.2. Analiza datelor descriptive a tumorii recurente.

Tabelul (6): Caracteristicile tumorii recurente a pacienților de sex feminin de cancer de sân care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare la nivelul sânilor.

	<b>Număr</b> N = 14	<b>La sută</b> %
<b>Vârstă</b>		
= sau mai puțin de 40	5	35,7%
Mai mult de 40 de ani	9	64,3%
<b>locul de reapariție</b>		
Similar sau la 3 cm de la tumoarea primară	13	92.9
Alte	1	7.1
<b>Tip histologic</b>		
Carcinomul canalului invaziv	12	85.7
Carcinom lobular invaziv	2	14.3
<b>Gradul histologic</b>		
II	5	35,7
III	9	64.3
<b>Starea marginea</b>		
Pozitiv	1	7.1
Negativ	13	92.9
<b>Diagnosticul tumorii recurente</b>		
Mamografie	12	85.7
Biopsie	2	14.3
<b>Tratamentul tumorii recurente</b>		
Excizie locală largă	2	14.3
Mastectomie	11	78.6
Disecție nodulara	1	7.1

Tabelul de mai sus a arătat că un total de 14 pacienți care au avut IBTR. 92,2% dintre pacienți au avut tumori la același loc operativ, 85,7% au avut carcinom ductal invaziv și 78,6 au suferit mastectomie.

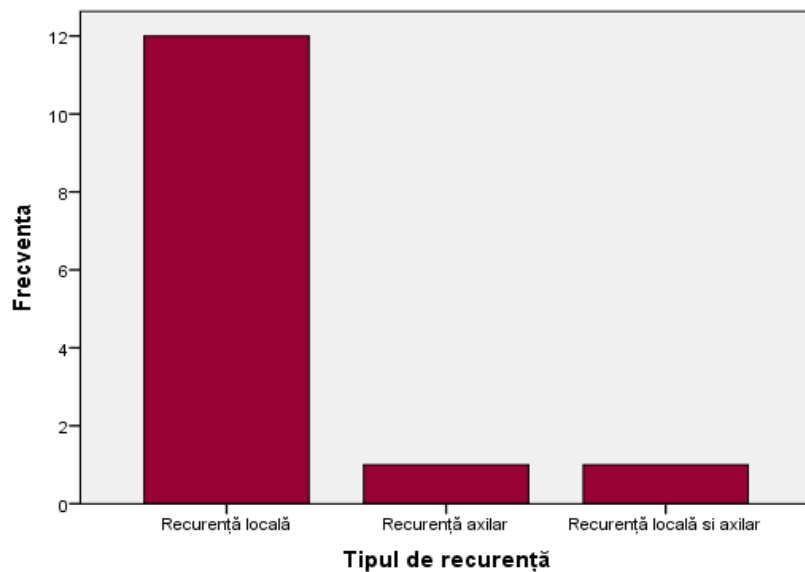


Figura (7): Modelul tumorii recurente a pacienților de sex feminin care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare. S a arătat că incidența IBTR ca fiind de 85,7% a avut reaparitie locală, 7,1% au prezentat recidiva regională și 7,1% au avut reaparitie loco-regională.

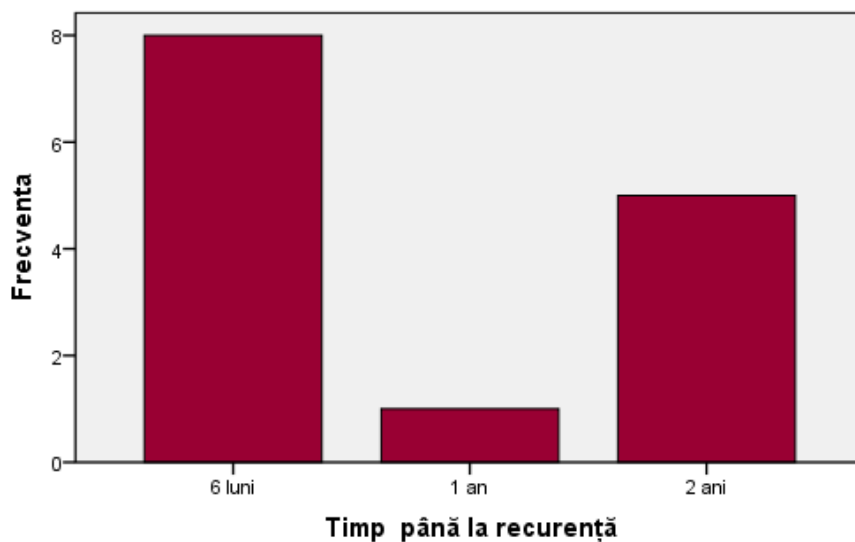


Figura (8): Model de timp pentru recidiva pacienților de sex feminin de cancer de sân care au urmat o intervenție chirurgicală conservatoare la nivelul sânilor. Sa aratat ca timpul pentru IBTR a fost de 57,1% in sase luni si mai puțin, 7,1% au avut reaparitie într-un an si 35,7% in al Două an.

### 3.2. Analiza statistică prin testul Chi- Square.

Tabelul (7): Comparațiile variabilelor categorice între grupuri au fost evaluate utilizând testul Chi-square pentru variabilele categorice.

<b>Teste Chi-Square ( df - gradul de libertate)</b>		
	<b>df</b>	<b>P valoare</b>
<b>Progresie</b>	Vârsta	1 0.318
	Dimensiunea tumorii	1 0,312
	Ganglionilor limfatici	2 0.000
	Stadiul tumorii	2 0.000
	Tip histologic	2 0,353
	calitate	2 0,001
	ILV	1 0.009
	Margine	2 0.000
	CIE	1 0.003
	Receptori hormonali	1 0.003
	Terapia adjuvantă	1 0,001

Tabelul de mai sus a arătat că, prin testul chi-pătrat al Pearson pentru independența dintre IBTR și diferite variabile categorice, nodul limfatic, stadiul tumorii, gradul histologic, ILV, marja, CIE, receptorii hormonali și terapia adjuvantă au fost semnificativ asociate cu IBTR cu P (0,000 - 0,000 - 0,001 - 0,009 - 0,000 - 0,003 - 0,003 - 0,001) și nu există nici o semnificație pentru IBTR și vârstă, mărime tumorală, tip histologic cu valoare P (0,318 - 0,312 - 0,353, respectiv).

Tabelul (8): Tabelul încrucișat între recidivă și metastazele recurente de către persoana test Chi pătrat, a arătat că recidiva este un factor de risc înalt pentru metastazele distal cu valoare P semnificativă = 0.000

	Metastazare Recurentă	Recurență		Total	P valoare
		Negativ	Pozitiv		
<b>Negativ</b>	Numara	86	10	96	<b>0.000</b>
	% în Rec-Met	89,6%	10,4%	100,0%	
	% din recurență	100,0%	71,4%	96,0%	
<b>Pozitiv</b>	Numara	0	4	4	
	% în Rec-Met	0.0%	100,0%	100,0%	
	% din recurență	0.0%	28,6%	4,0%	
<b>Total</b>	Numara	86	14	100	
	% în Rec-Met	86,0%	14,0%	100,0%	
	% din recurență	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.3. Multivariate pe analiza modelului riscului proporțional al Cox.

Tabelul (9): Factorii care influențează supraviețuirea fără boală locală (LDFS), rezultatele analizei modelului multivariat pe riscul proporțional al coxului.

	P valoare	RR	95,0% IC pentru RR	
			Inferior	Superior
<b>Vârsta</b>	0.137	0.195	0.023	1.681
<b>Istorie de familie</b>	0,130	0.100	0,005	1.969
<b>Tumor Dimensiune</b>	0.935	0.913	0.102	8.199
<b>Ganglionilor limfatici</b>	0.237	16.645	0.157	1,767.10
<b>Stadiul tumoral</b>	0.963	1.142	0.004	312.989
<b>Tip histologic</b>	0,855	0.716	0.020	25.637
<b>Gradul histologic</b>	0.009	138.38	3.439	5,567.72
<b>ILV</b>	0.537	2.514	0.135	46.825
<b>Margine</b>	0.004	492.544	7.530	32,216.48
<b>CIE</b>	0,046	40.893	1.073	1,558.05
<b>Receptori hormonali</b>	0.901	0.000	0.000	4.16E + 98
<b>Terapia adjuvantă</b>	0.948	0.000	0.000	5.17E + 101

Tabelul de mai sus s a arătat că, pe baza analizei multivariate, gradul și marginea tumorii au fost corelate cu LDFS.

Tabelul (10): Factorii care influențează rezultatele generale de supraviețuire (OAS) ale analizei multivariate a riscului proporțional pe cox.

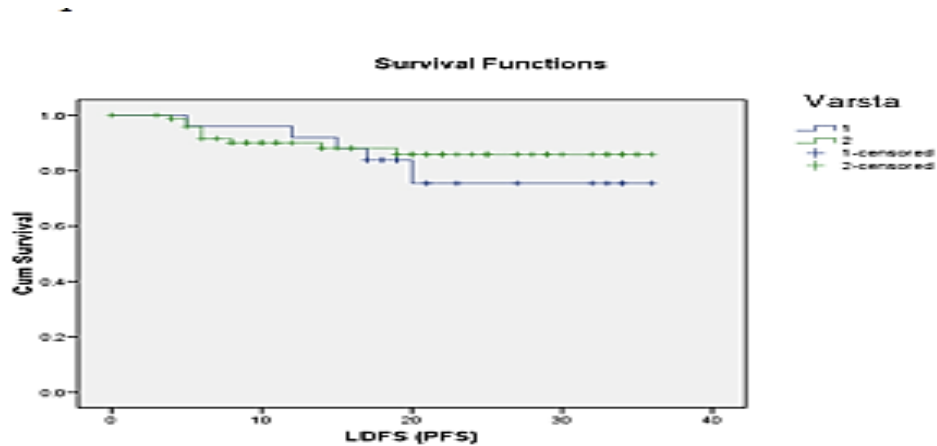
	P value	RR	95,0% IC pentru RR	
			Inferior	Superior
<b>Vârstă</b>	0.998	1.297	0.000	9.95E+74
<b>Istorie de familie</b>	0.527	4,985.694	0.000	1.44E+15
<b>Tumor</b>	0.941	384.484	0.000	1.11E+71
<b>Dimensiune</b>				
<b>Ganglionilor</b>	0.993	2.024	0.000	3.31E+70
<b>limfatici</b>				
<b>Stadiul tumoral</b>	0.970	0.019	0.000	2.02E+89
<b>Tip histologic</b>	0.958	0.101	0.000	2.88E+36
<b>Gradul histologic</b>	0.974	0.080	0.000	1.61E+66
<b>ILV</b>	0.849	1,699.188	0.000	2.75E+36
<b>Margine</b>	0.993	3.834	0.000	2.19E+129
<b>CIE</b>	0.954	0.016	0.000	3.87E+58
<b>Receptori</b>				
<b>hormonali</b>	0.996	2.409	0.000	5.26E+138
<b>Terapia adjuvantă</b>	0.954	57.337	0.000	4.42E+61

Tabelul de mai sus arată că analiza multivariată nu a evidențiat niciun factor independent care să afecteze OAS.

### 3.4. Analiza de supraviețuire.

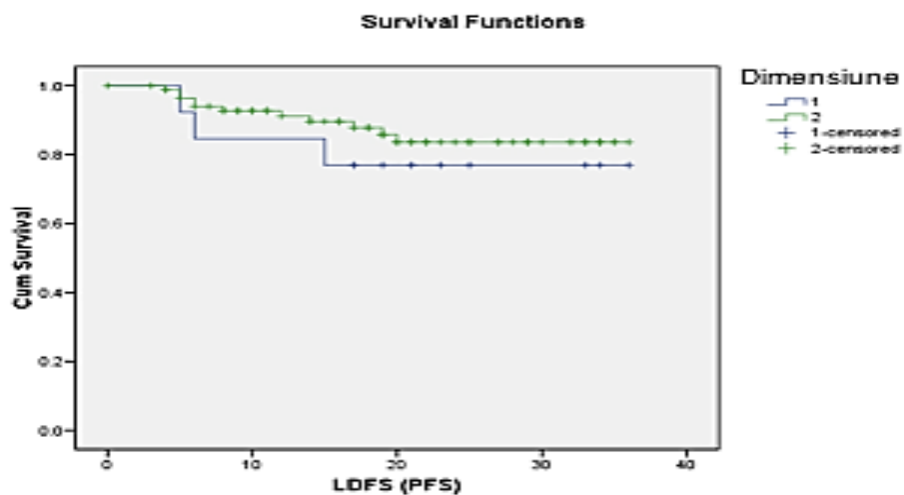
#### 3.4.1. Supraviețuirea locală fără boală locală (LDFS).

Figura (9): arată diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer mamar în funcție de vârstă.



Supraviețuirea fără boală locală de trei ani la pacienții cu vârstă  $\leq 40$  este de 75,4%, în timp ce este de 85,8% la cei  $> 40$  de ani.

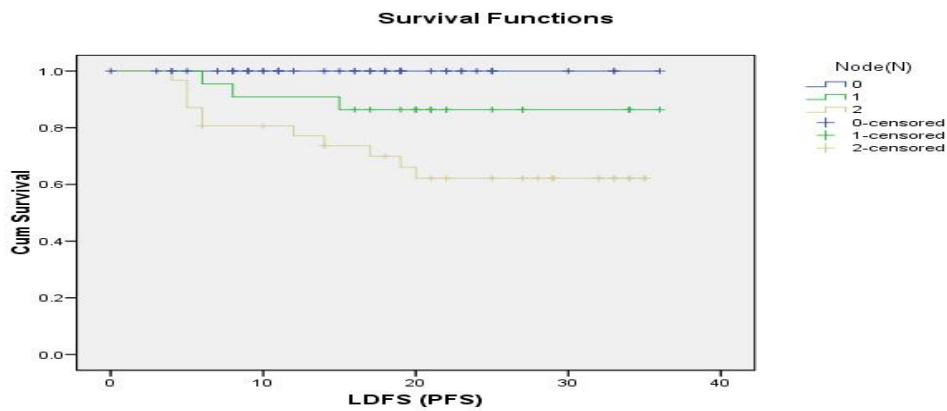
Figura (10): arată diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân în funcție de dimensiunea tumorii.



Media pe trei ani supraviețuirea fără boală locală în tumori  $< 2$  cm este de 76,9% în timp ce este 83,6% în tumori 2-5 cm. .

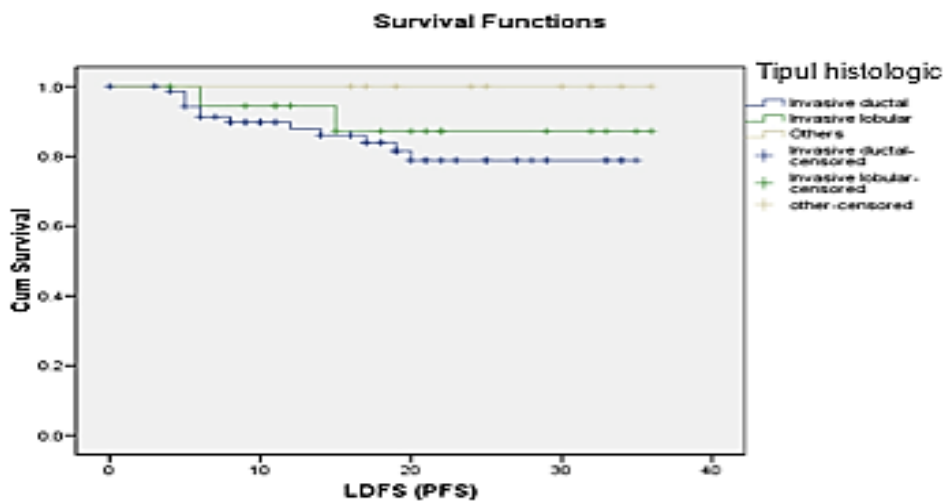


Figura (11): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer mamar în funcție de ganglionii limfatici.



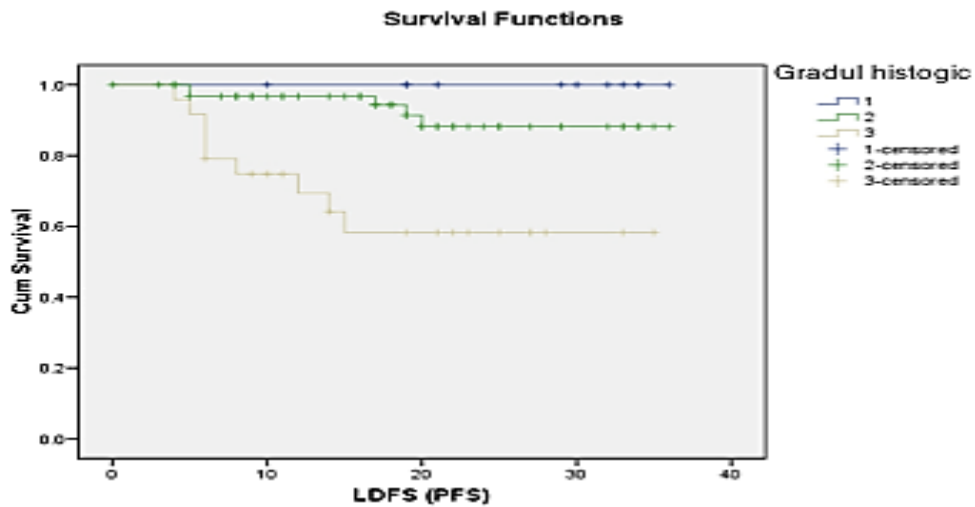
Media pe trei ani s supraviețuirii fără boală locală în ganglioni-ve pacienți este de 100%, 86.4% în N1+ ve noduri și 62.2% în nodurile N2 + ve . Care a fost semnificativă, valoarea P = 0,000 .

Figura (12): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân în funcție de tipul histologic.



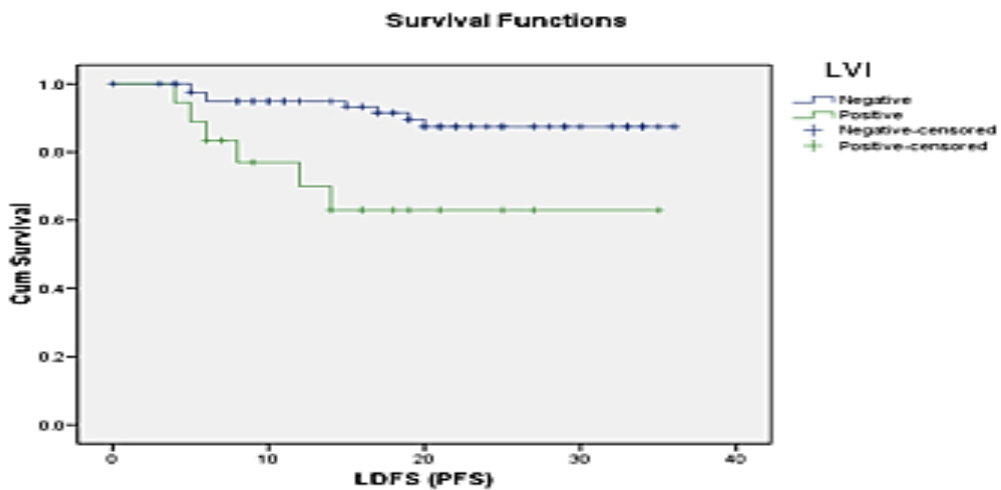
Boala pe trei ani si rata locală de supraviețuire fără carcinomul ductal este de 78.8%, 87.2% în carcinomul lobular și 100% , în alte tipuri histologice.

Figura (13): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân în funcție de gradul histologic.



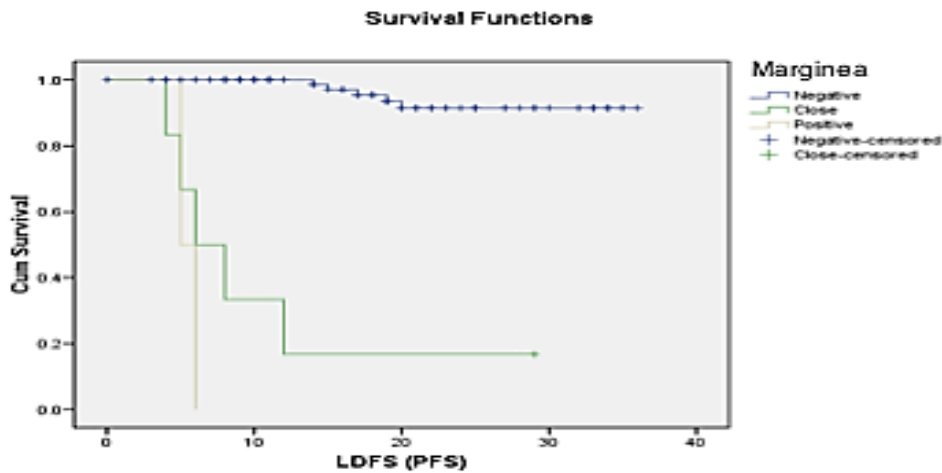
Supraviețuirea fără boală locală de trei ani la pacienții cu grad I este de 100%, 88,2% în gradul II și 58,3% în gradul III. valoare semnificativă,  $P = 0,000$ .

Figura (14): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân conform ILV



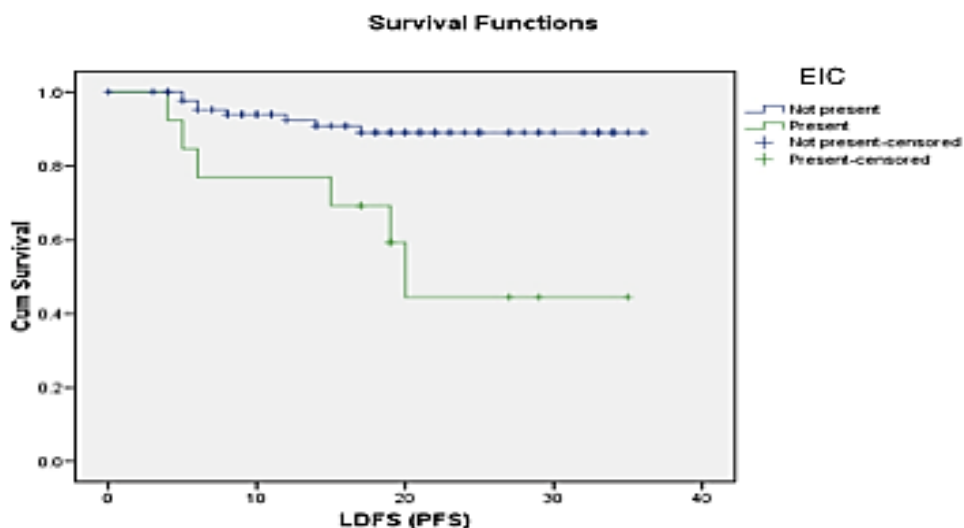
Boala pe trei ani cu supraviețuirea fara boala locala la pacientii cu + ve ILV este de 62,9% , în timp ce este 87,4% la cei cu - ve ILV,  $P$  value = 0,003.

Figura (15): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer mamar în funcție de marginea de siguranță.



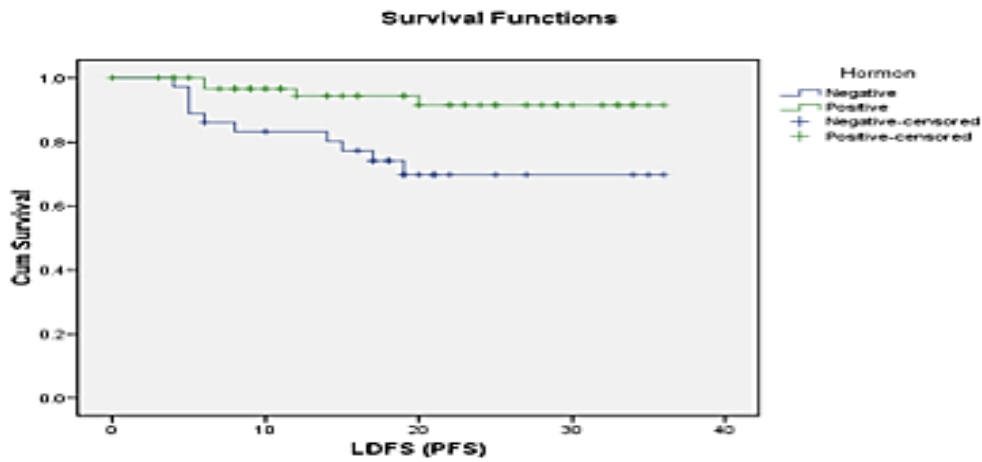
Boala pe trei ani cu supraviețuirea fara boala locala la pacientii cu +ve marginea de siguranță este de 0%, 16,7% la cei cu marginea strânsă și 91,4% în cei cu -ve marginea. semnificativ , valoarea P =0,000 în testul Log Rank (Mantel-Cox).

Figura (16): arată diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân conform CIE.



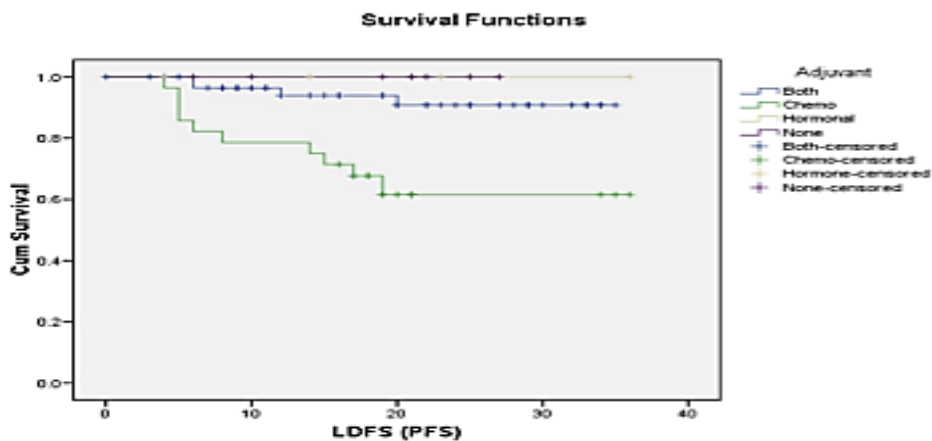
Media pe trei ani cu supraviețuirea fără boală locală la pacienții cu CIE este de 44,5%, în timp ce este de 89% la pacienții fără. Care a fost ignorant , valoarea P = 0.001 în testul Log Rank (Mantel-Cox).

Figura (17): Afișează diferența în supraviețuirea locală fără boli locale în rândul pacienților cu cancer de sân în funcție de receptorii hormonilor.



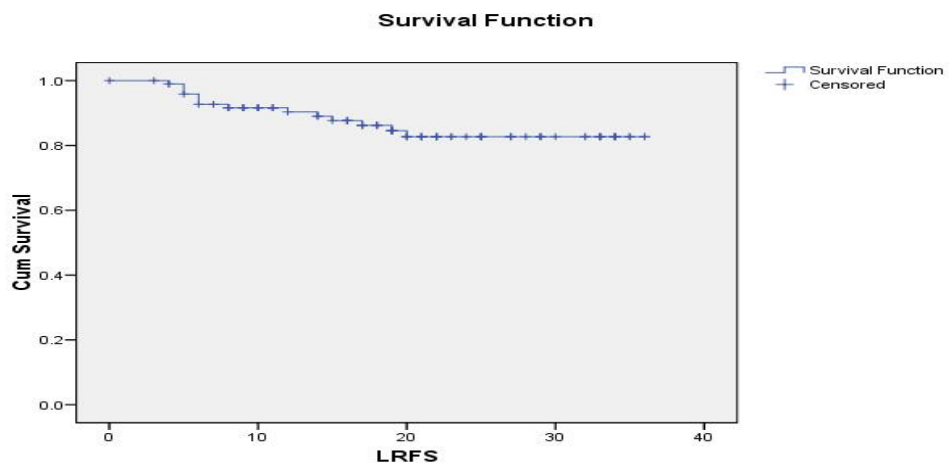
Boala pe trei ani cu supraviețuirea fara boala locala in receptori hormonali + ve pacienți este de 91,5% , în timp ce este 69.8% în receptori hormonali - ve pacienți. Cu valoarea P semnificativă = 0.006.

Figura (18): Arată diferența în supraviețuirea locală fără boală la pacienții cu cancer de sân în funcție de tratamentul sistemic adjuvant la radioterapie.



Media pe trei ani a supraviețuirea fără boală locală la pacienții care au primit CTH numai ca adjuvant la radioterapie este de 61,5%, 90,8% pentru cei care au primit CTH și terapie hormonală , 100% pentru cei care au primit numai tratament hormonal și 100% pentru cei care nu au primit orice CTH sau terapie hormonală. Cu valori P semnificative = 0,003.

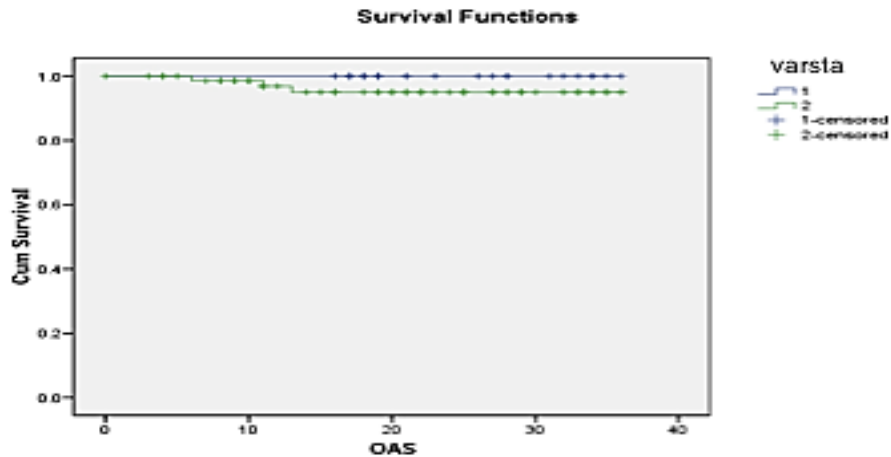
Figura ( 19 ): Afișează LDFS cumulativ în cazurile de cancer mamar.



Rata de LDFS de trei ani este de 86 %.

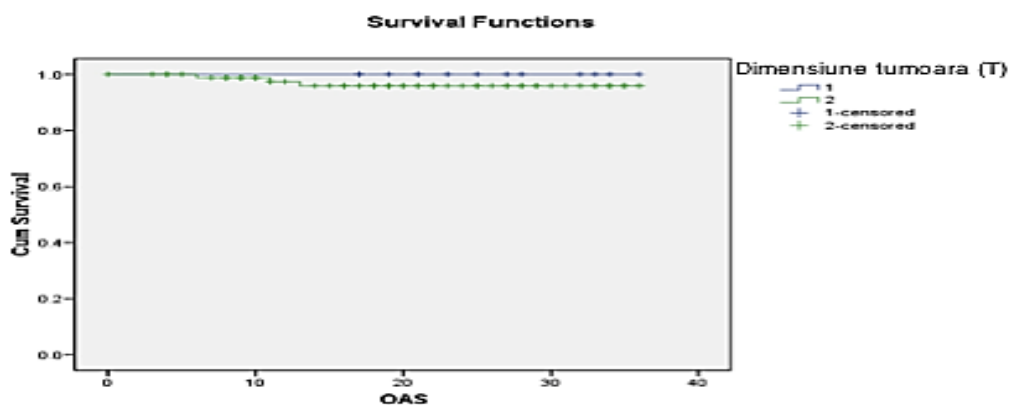
### 3.4.2. Supraviețuirea Totală (OAS).

Figura (20): Afișează diferența în supraviețuirea globală la pacienții cu cancer mamar în funcție de vârstă.



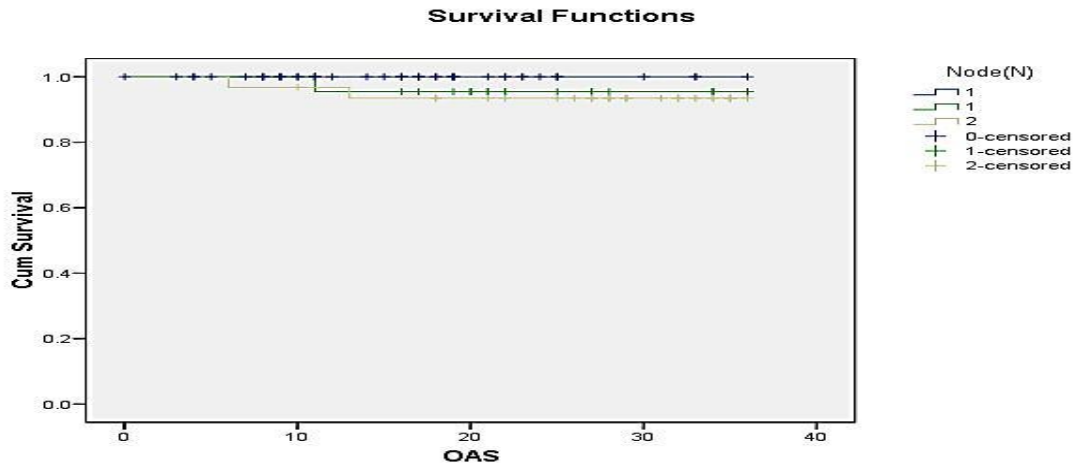
Cei trei ani de supraviețuire globală la pacienții cu vârsta > 40 de ani este de 95%, în timp ce la pacienții cu  $\leq 40$  de ani este de 100%.

Figura (21): Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer mamar în funcție de dimensiunea tumorii.



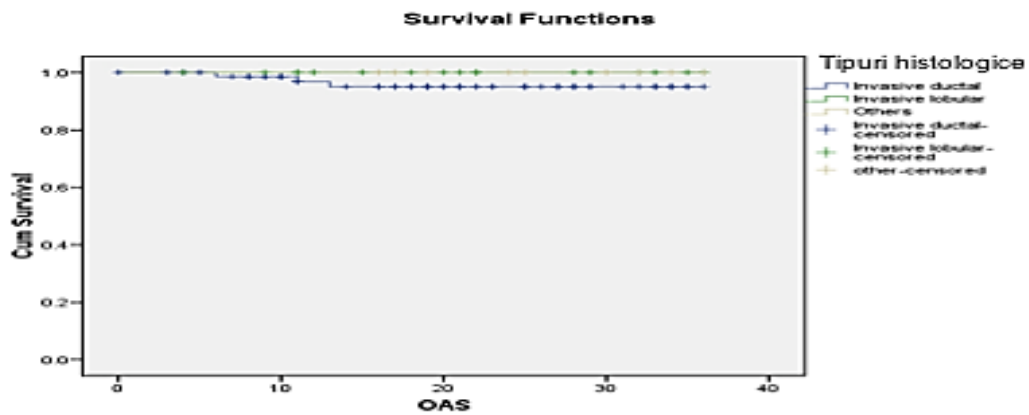
Trei ani supraviețuirea globală, în tumorile <2cm. în diametru este de 100%, în timp ce este 95,9% în tumorile 2-5 cm. în diametru.

Figura (22 ): Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer de sân în funcție de ganglionii limfatici.



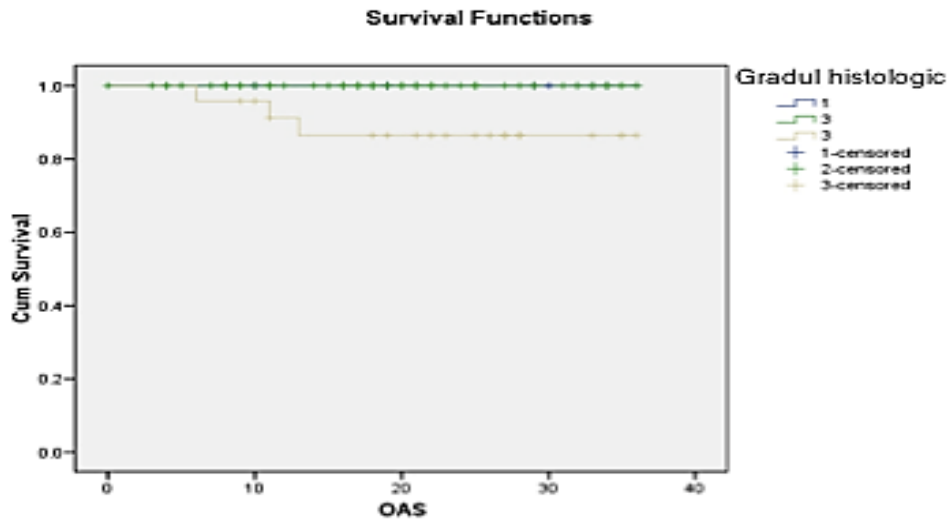
Media pe trei ani și rata generală de supraviețuire la pacienții cu ganglioni ve și s 100%, 95,5% în N1 + ve noduri și 93,4% în N2 + ve noduri.

Figura (23): Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer mamar în funcție de tipul histologic.



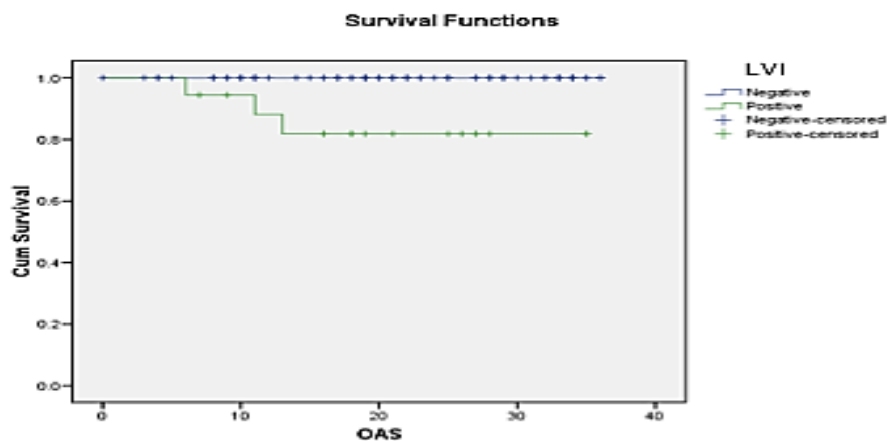
Cele trei ani de supraviețuire globală în carcinomul ductal este de 95%, 100% în carcinomul lobular și 100% , în alte tipuri histologice.

Figura (24): Se arată diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer mamar în funcție de gradul histologic.



Media pe trei ani și supraviețuire în gradul I paciențe este de 100%, 100% în gradul II și 86,5% în gradul III.

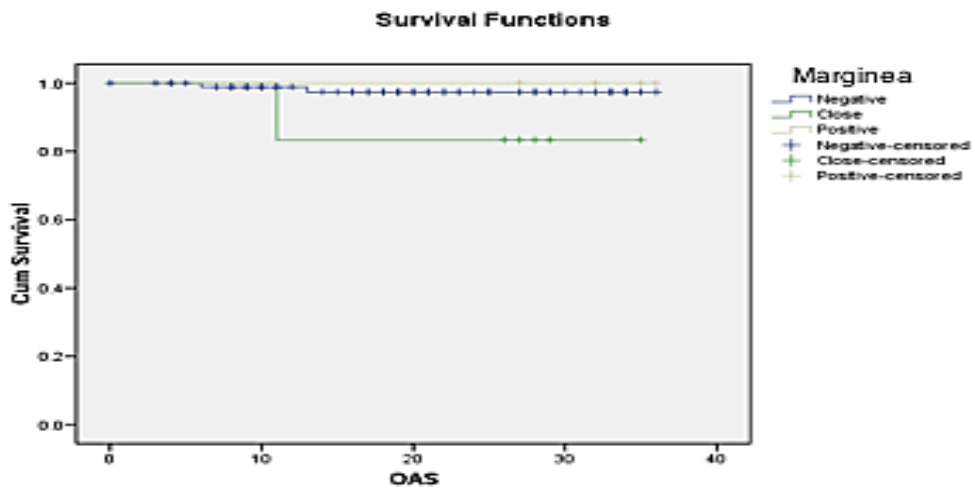
Figura (25) : Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer mamar conform ILV.



Media pe trei ani supraviețuirea globală la pacienții cu + ve ILV este de 81,9% ,în timp ce 100% la cei cu - ve ILV. care a fost semnificativă, valoare P de 0,000 în testul Log Rank (Mantel-Cox).

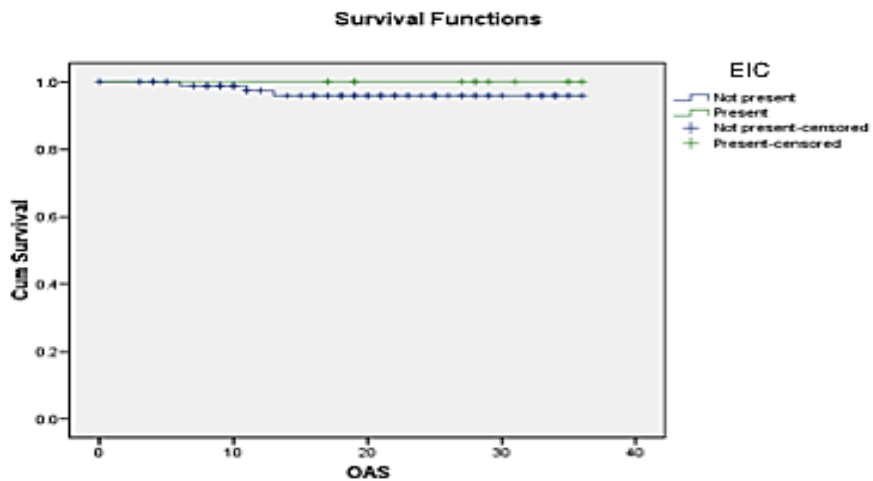


Figura (26): Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer mamar în funcție de marginea de siguranță.



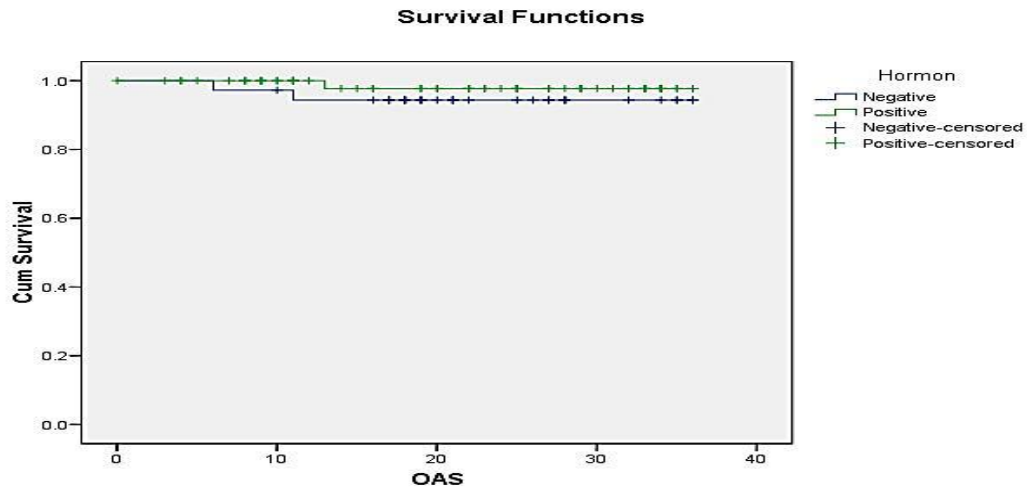
Media pe trei ani supraviețuirea globala la pacientii cu + ve marginea este de 97,4%, 83,3% la cei cu marginea strânsă și 100% din cei cu - ve marjă.

Figura (27): Arata diferenta in supravietuirea globala in randul pacientilor cu cancer de san in functie de CIE.



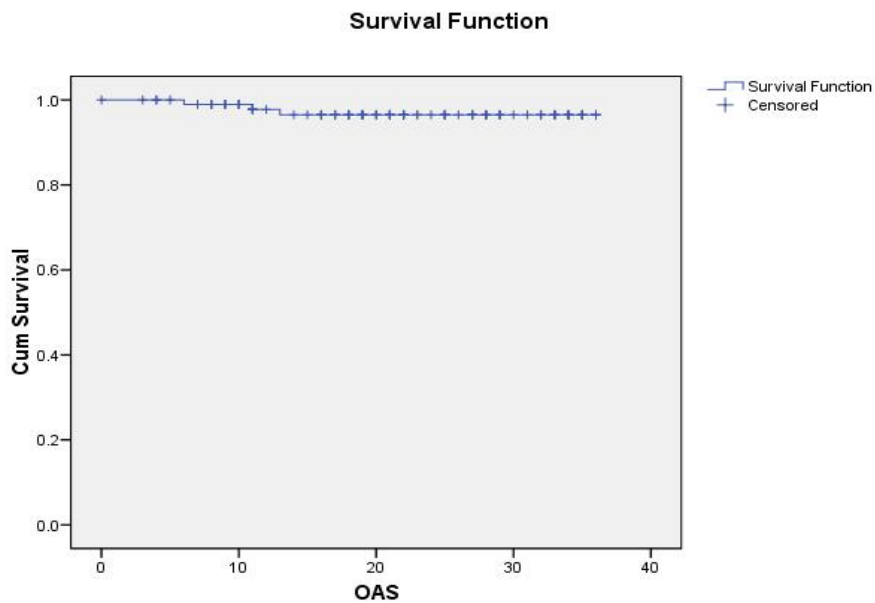
Media pe trei ani e supraviețuirea globala la pacientii cu CIE este de 100% , în timp ce este de 95,9% la pacienții fără CIE.

Figura ( 28 ): Afișează diferența în supraviețuirea globală în rândul pacienților cu cancer de sân în funcție de receptorii hormonali.



Media pe trei ani s rata generala de supravietuire in receptori hormonali + ve pacienți este de 97,7% , în timp ce este 94,4% în receptori hormonali - ve pacienți.

Figura ( 29 ): Afișează supraviețuirea totală cumulată.



Trei ani este rata generala de supravietuire este de 97 %.

## 4. Discuții

Riscul recurenței locale la sân în urma unei intervenții chirurgicale cu păstrarea sânului este între 1 % și 2 % pe an și rămâne relativ constant în timp, cu un risc general de 10-20 % pe o perioadă de 10 ani. Cu toate acestea, incidențele raportate variază considerabil între serii, din cauza diferențelor în ceea ce privește selecția pacienților, amploarea intervenției chirurgicale și utilizarea radioterapiei postoperatorii adjuvante și a tratamentului sistemic. Deși riscul recurenței locale după mastectomie a fost, în general, considerat a fi mult mai scăzut decât după intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului, majoritatea studiilor comparative randomizate nu au demonstrat diferențe mari în această privință (8). În studiul nostru riscul de recurență a fost de 14 %.

Majoritatea recurențelor locale apar în zona exciziei anterioare și se datorează cel mai probabil îndepărtării incomplete a tumorii primare (9). În studiul nostru 96,6 % aveau recurență la același pat tumoral sau pe distanța de 3 cm de incizie.

Douăzeci și cinci de ani de cercetări ce au analizat factorii asociați recurența locală în BCT au adus multe clarificări. Se știe, de exemplu, că femeile tinere, cu un grad tumoral ridicat, invazie limfovaculară etc. au un risc sporit de recurență locală. Nu știm în prezent, în mare parte, să ne concentrăm totuși pe aceste clarificări pentru a face uz de informații în scopul îngrijirii directe a pacienților. În mod ideal, ar trebui să avem markeri de un tip sau altul care, în mod individual sau împreună, să permită selectarea numărului mic de femei care vor avea o recurență locală dacă sunt supuse BCS, astfel încât să poată fi direcționate în mod corespunzător către o mastectomie în primă instanță.

Studiul NSABP-6, care a pătruns într-o nouă eră a cancerului de sân într-un stadiu mai conservator, a fost publicat în 1985 (10). Douăzeci și cinci de ani mai târziu BCT rămâne una dintre cele două opțiuni chirurgicale primare pentru tratarea acestor pacienți. Problema recurenței locale care a fost identificată devreme continuă totuși să tulbure comunitatea medicală. Importanța unei recurențe de aceeași parte a sânului pare din ce în ce mai mult să reprezinte nu numai stresul psihologic la femeile care au o experiență de recurență și compromisul făcut în procesul decizional între BCS și mastectomia radicală, ci și un potențial de reducere a supraviețuirii la femeile care au o recurență locală. Prin

urmare, găsirea unor modalități de a minimiza recurența locală în sân este importantă. Acest lucru poate fi realizat prin una dintre următoarele trei metode. Una poate îmbunătăți tehnicile de tratament pentru a reduce incidența recurenței locale la cancerul de sân, poate îmbunătăți selecția pacienților care sunt potriviți pentru BCS sau poate găsi modalități de a corela mai bine cu tratamentul cu pacientul.

Pacientele cu cancer de sân în stadiul incipient tratate cu BCS au de obicei trei modalități de tratament aplicate bolii lor, atât pentru controlul local, cât și pentru tratarea eventualelor disfuncționalități sistemice, precum și deces. Acesta din urmă nefiind obiectivul principal al acestei teze, prezintă fără îndoială o importanță primordială nu doar ca obiectiv principal al tratamentului, ci și în ceea ce privește modul în care se intersectează cu controlul local. S-a demonstrat definitiv că radioterapia reduce recurența locală în BCT **(11)**.

Pentru a trata malignitatea actuală și pentru a reduce apariția unor noi tipuri de cancer primare de aceeași parte a sânelui, iradierea întregului sân reprezintă standardul de îngrijire. O creștere de 1000 cGY a radiațiilor la patul tumoral conferă o nouă reducere a ratelor de recurență locală, dar cu prețul creșterii fibrozei și a unei scăderi a osmozei **(12)**.

Tratamentul sistemic cu chimioterapie adjuvantă sau terapie hormonală a fost oferit femeilor cu noduri pozitive devreme ca urmare a descoperirii chimioterapiei ca opțiune de tratament. Primele cercetări au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a ratei de supraviețuire la aceste femei. În ultimul sfert de secol, avantajele terapiei sistemice adjuvante, cel puțin pentru unele dintre femeile cu noduri negative, au fost analizate și dovedite a fi eficiente. Deși este din ce în ce mai clar că unele femei cu noduri negative beneficiază de terapie sistemică adjuvantă, actuala provocare pentru tratament sistemic este să fie în măsură să identifice aceste femei cu noduri negative care nu vor beneficia de tratamentul sistemic adjuvant pentru a le scuti pe aceste femei de costurile unui tratament inutil **(13)**.

Este oarecum surprinzător faptul că a fost nevoie de 15 ani ca literatura de specialitate să reamintească faptul că un efect pozitiv redus poate fi ratat în studiile cu perioade scurte de monitorizare. Stotter și alții au scos în evidență necesitatea realizării unui studiu randomizat pe un grup mare de paciente (cel puțin 10.000) care să compare

BCT cu mastectomia radicală modificată și urmată de cel puțin 10 ani pentru a permite ca rata de supraviețuire pretinsă de studiul NSABP-06 și alte studii similare să fie valabilă **(14)**. Nu a fost așa până când Grupul pacientelor cu cancer de sân în stadiul incipient participante la studii a publicat o meta-analiză a studiilor randomizate în 2005, rata de supraviețuire după BCT și mastectomia radicală modificată fiind examinată cu mai multă atenție **(15)**. Având rezultatul meta-analizei, problema recurenței locale poate avea o nouă semnificație. Întrebarea dacă fiecare femeie cu cancerul de sân în stadiul incipient ar trebui să fie supusă sau nu BCT nu mai reprezintă doar o chestiune de osmoză și traume psihologice, dar posibil și de supraviețuire.

În încercarea de a realiza obiectivul de asistență medicală personalizată la cancerul de sân trebuie să cunoaștem cât de departe suntem în realizarea acestui obiectiv. Prima dintre terapiile vizate pentru cancer a fost îndreptată către receptorul pentru factorul de creștere epidermal (EGFR). Anticorpi monoclonali îndreptați către acest receptor au fost dezvoltați și puși în practică clinică **(16)**. Succesul ulterior în descoperirea receptorului Her-2 și a terapiei Trastuzumab la cancerul la sân și dezvoltarea de terapii îndreptate către factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), factorul de tranziție epitelio-mezenchimală (C-MET) și receptorul 1 al factorului insulenic de creștere (IGF-IR) au alimentat entuziasmul inițial generat de terapia direcționată către molecule.

Realitatea este că aceste terapii direcționate se aplică unui foarte mic subgrup de cancere. Cu câteva excepții, aceste terapii ca un grup au o aplicare limitată în afara stadiului paliativ metastatic. În realitate, este imperativ să încetăm să mai răspundem la întrebările extrem de concentrate pe cercetare care provin din problemele clinice și urgente pentru a ne întreba dacă adresăm întrebarea corectă de la bun început. Revenind la teorie și examinând ipotezele prezentate sperăm să găsim noi idei și întrebări de cercetare **(17)**.

LDFS și OAS pe o perioadă de 3 ani de 84 % și 97 % au fost comparabile cu rezultatul generat de alte studii privind LDFS și OAS pe o perioadă de 10 ani de 88 % și, respectiv, 70 % **(18)**. Ratele de supraviețuire globală și supraviețuire fără boală au fost de 83,9 % și, respectiv, de 77,8 % **(19)**.

În studiul nostru complicații postoperatorii la pacientele care au fost supuse BCS au fost de 54 %, cu o incidență de vârf la stromă (21 %). Într-un studiu din 294 paciente rata

complicațiilor de după BCS a fost de numai 9,9 %, iar jumătate din aceste complicații au fost atribuite disecție axilare (edemul brațului) (20).

- **Vârsta ca variabilă.**

În studiul nostru vârsta nu a fost corelată cu niciun rezultat.

În studiul nostru vârsta medie la momentul diagnosticării era de 49 ani (interval 26-75 ani).

Cancerul de sân în rândul pacientelor tinere pare să fie mai agresiv decât la pacientele în vârstă. Chiar dacă studiile pe un număr mare de persoane sugerează o rată de supraviețuire mai mică la pacientele mai tinere de 35 ani, datele care demonstrează relația dintre vârstă și prognostic la grupul de femei aflate în premenopauză sunt mult mai puține și contradictorii. Obiectivul studiilor care examinează vârsta tânără ca pe un factor de prognostic negativ independent este de a determina dacă există diferențe între pacientele mai tinere și cele mai în vârstă în rândul femeilor strict definite ca fiind în premenopauză (21).

Studii comparabile ale pacientelor aflate în premenopauză au identificat, într-o anumită măsură, o asocierie semnificativă a cel puțin câtorva caracteristici (de exemplu: grad scăzut de diferențiere, receptor hormonal negativ sau implicare nodală) la grupul cu vârstă tânără (22).

Cu toate acestea, aceste diferențe sunt cu siguranță mult mai consistente atunci când grupul cu vârstă tânără din categoria femeilor aflate în premenopauză este comparat cu un grup de femei mai în vârstă, indiferent de starea de menopauză sau postmenopauză (23).

Există două rapoarte ale Institutului Curie care identifică vârsta tânără ca factor foarte important în recurența locală (24).

Un prognostic mai rău asociat vârstei tinere ridică problema chimioterapiei pentru acest grup de paciente într-un studiu retrospectiv pe un grup mare de 10.356 femei cu vârsta mai mică de 50 ani. În prognosticul negativ, efectul vârstei tinere a fost constatat aproape exclusiv la un subgrup de femei foarte tinere cu un mic prognosticator negativ care nu au făcut CTH. Astfel, pe criterii legate doar de vârstă, autorii afirmă beneficiul CTH citotoxice adjuvante. Într-un alt studiu asupra unor femei tinere aflate în pre și perimenopauză tratate cu diverse terapii de CMF, autorii au identificat o scădere a ratei de supraviețuire fără boală la femeile tinere. Interpretarea acestor date conduce la speculații cu privire la necesitatea unui tratament hormonal adjuvant la acest grup de paciente în special atunci când CTH nu duce la amenoree (25).

Conform indicațiilor, nicio femeie diagnosticată cu vârsta sub 35 ani nu trebuie considerată ca având risc scăzut. Chiar dacă dezvoltarea protocolului de tratament este în curs, datele actuale sugerează că pacientele tinere obțin un beneficiu din radioterapie, terapie hormonală și CTH și, în unele cazuri, au mai mult profit decât femeile în vârstă aflate în premenopauză cu același profil de risc (26).

- **Dimensiunea tumorii ca variabilă.**

În studiul nostru dimensiunea tumorii nu a fost corelată cu niciunul dintre rezultatul.

Dimensiunea tumorii patologice s-a dovedit în mai multe studii ca elemente discriminatorii importante pentru IBTR (27). În plus, mărimea tumorii patologice s-a dovedit a fi foarte utilă ca predictor independent al evoluției extinderii bolii la alte organe. Diverse studii au descris o rată a supraviețuirii globale mai slabă și rată a metastazelor la distanță mai ridicată în rândul pacientelor cu tumori de dimensiuni mari (28).

Dimensiunea clinică a tumorii mai mare de 2 cm a fost asociată cu un risc mai ridicat de IBTR local, regional, iar recurențele la distanță au împărțit unii factori de prognostic printre caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea tumorii, Ki-67, Her-2/neu și statutul RE (29).

Pacientele cu recurență mai mică sau egală cu 1 cm au avut un risc mai scăzut de metastaze la distanță față de pacientele cu o recurență mai mare de 1 cm, deși acest lucru nu pare să însemne un efect curativ al tratamentului, această prognoză mai bună putând fi explicată, de asemenea, de un alt comportament biologic al tumorilor recurente asociate cu anumite caracteristici clinice și mamografice care să faciliteze detectarea timpurie. O rată mai bună de supraviețuire globală și/sau la distanță fără recurență la pacientele cu recurențe locale similare au fost, de asemenea, raportate de alte studii (30).

- **Statutul nodurilor limfatice ca variabilă.**

În studiul nostru statutul nodurilor limfatice a fost corelat cu IBTR și LDFS.

Wapnir și alții au observat în grupul lor că statutul nodurilor limfatice nu era un predictor important al IBTR (31), care era similar cu ceea ce s-a observat în alte rapoarte cuprinzătoare. În schimb, statutul nodal a fost un predictor deosebit de important pentru recidivă locală și regiune împreună cu vârsta și statutul receptorului hormonal (32).

Implicările nodurilor axilare nu par a fi asociate cu un risc crescut de recurență locală nici după BCT, nici după mastectomie radicală modificată care poate fi rezultatul tratamentului sistemic adjuvant administrat majorității pacientelor cu noduri pozitive. Un efect favorabil al tratamentului sistemic adjuvant asupra riscului recurenței locale a fost sugerat de o serie de cercetători (33).

În numeroase studii pacientele cu noduri axilare pozitive nu au un risc ridicat de recurență la sân dacă sunt tratate prin intervenție chirurgicală cu păstrarea sânului și radiații (34, 33).

#### • Tipul histologic.

În studiul nostru tipul histologic nu a fost corelat cu niciun rezultat.

Cu excepția carcinomului ductal invaziv, tipul histologic nu pare a fi asociat cu un risc crescut de recurență la sân (34). În acest studiu, 85,7 % din cazurile recurente au fost carcinom ductal invaziv.

Tipurile de cancer de sân lobular și Comedo au fost descrise anterior ca factori de risc pentru recurența locală (35). Pacientele cu carcinom lobular infiltrativ au avut de asemenea o rată foarte mică de supraviețuire fără boală, precum și o creștere semnificativă a riscului de recidivă mamară (36).

În alte serii pacientele cu carcinom lobular invaziv sunt potrivite pentru intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului și radiații cu condiția ca tumoarea să nu fie difuză în sân și ca excizia completă cu margini negative să poată fi atinsă. În aceste circumstanțe, nu a existat niciun risc sporit de recurență la sân la pacientele cu carcinom lobular invaziv tratate cu intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului și radiații (34). Nicio diferență semnificativă în ceea ce privește recurența locală nu a fost detectată în rândul subtipurilor histologice de cancer de sân invaziv (37).

#### • Gradul ca variabilă.

În studiul nostru statutul nodurilor limfatice a fost corelat cu IBTR și LDFS la analiza multivariată și analiza supraviețuirii.

Tot în acest studiu, 64,3 % au fost cazuri recurente de gradul 3 și 35,7 % de gradul 2.

Voogd și alții au afirmat că invadarea vasculară și, într-o mai mică măsură, gradul histologic ridicat păreau să provoace un risc crescut de recurență locală indiferent de



tratamentul primar. Aparent, unele recurențe după BCT și după mastectomie radicală modificată sunt rezultatul unui mecanism similar al bolii care nu este afectat de amploarea tratamentului primar (38).

Unele serii au constatat, de asemenea, un risc sporit de recurență în sân la pacientele cu tumori cu grad histologic ridicat în comparație cu cele cu tumori cu grad scăzut (39).

- **Invazia limfovaculară ca variabilă.**

În studiul nostru ILV a fost corelată cu IBTR, LDFS și OAS.

Prezența invaziei vasculare sau limfatice, necrozei tumorii și/sau infiltrației inflamatorii a fost asociată în câteva studii cu un risc oarecum crescut de recurență în sân. Riscul este de aproximativ 10 până la 15 % după 5 ani (40). Botteri și alții, în studiul lor, au constatat că statutul nodurilor pozitive și invazia vasculară erau predictorii doar ai progresiei sistemice (41).

- **Marginea de rezecție ca variabilă.**

În studiul nostru statutul MS a fost corelat cu IBTR și LDFS pe analiza multivariată și analiza supraviețuirii. Impactul marginii de rezecție finale asupra ratelor de recurență la sân variază. Datele pe termen lung privind utilizarea terapiei cu păstrarea sânului la pacientele cu margini pozitive sunt limitate. În majoritatea seriilor raportate, marginile pozitive de rezecție au fost asociate cu un risc crescut de recurență la sân deși magnitudinea a variat considerabil (42).

Variația în ceea ce privește aceste rezultate poate fi legată de amploarea rezecției chirurgicale pentru tumoarea primară, prezența sau absența unei CIE, definirea unei margini pozitive, numărul de margini care sunt pozitive și extinderea marginii pozitive (42).

În studiul II din Milano, rata de recurență în sân la pacientele cu margini pozitive era de 12 % pentru cele care au fost supuse cadranectomiei comparativ cu 17 % pentru cele a căror procedură chirurgicală primară a fost lumpectomia. La Centrul de Radioterapie., pacientele cu margini pozitive au avut un risc mult mai ridicat de recurență la sân decât pacientele cu margini negative (43).

Vooged și alții au afirmat în studiul lor că nu a exista niciun efect predictiv independent de implicare microscopică a marginilor de excizie asupra riscului de recurență locală după BCT. Explicația cea mai plauzibilă este dozele relativ ridicate administrate în zona tumorilor primare variind între 20 și 25 Gy în Grupul Danez Pentru Cancerul de Sân. în funcție de existența sau absența la microscop de tumori la marginile de rezecție, care au putut elimina cele mai multe focare de cancer rămase în urmă după o excizie non radicală microscopică. O altă explicație referitoare la limitarea tehnică a evaluării marginilor de rezecție ale tumorilor. De preferință, implicarea marginii este evaluată pe țesut proaspăt impregnat, prin urmare evaluarea retrospectivă este considerată mai puțin exactă din cauza numărului limitat de lamele care sunt, de obicei, disponibile pentru examinare. Prin urmare, este posibil ca eroarea de eșantionare să fi dus la subestimarea frecvenței marginilor implicate ale tumorii, slăbind astfel asocierea cu recurența locală **(38)**.

O concluzie frapantă a fost faptul că riscul extinderii alte organe după BCT a fost de aproape două ori mai mare la pacientele cu margini implicate microscopic **(38)**. Alte cercetări au stabilit, de asemenea, o relație semnificativă între implicarea marginii și riscul extinderii bolii la alte organe care arată că implicarea marginii poate fi într-un fel sau altul un marker al agresivității tumorii **(43)**.

Leong și alții, în studiul lor privind statutul marginilor la IBTR după CBM în cazul pacientelor cu noduri limfatice negative au confirmat rata mult mai ridicată de IBTR la femeile cu margini sau intermediare pozitive patologic în comparație cu femeile cu margini negative. Ei au constatat de asemenea că în cazul femeilor cu tumoare cu CIE pozitivă, dar cu margini negative nu se prevestea un risc crescut de recurență a bolii la alte organe **(44)**.

În 30 din 43 studii analizate de Singletary, rata recurenței locale a fost ridicată în cazurile care au avut o margine pozitivă constantă în comparație cu marginile negative. Acest efect părea să fie independent de dimensiunea marginii **(45)**.

De exemplu, atunci când se compară ratele de recurență la pacientele cu margini negative în comparație cu cele cu margini pozitive, Van Dongen și alții, utilizând o margine brută, au raportat rata recurenței locale de 9 % față de 17 % (46). Recht și alții, definind marginea negativă ca fiind liberă de celule canceroase pe o distanță de 1 mm de cerneală, au constatat rate de 3 % față de 25 % (47). Wazer și alții, definind marginea negativă ca fiind liberă de celule canceroase pe o distanță de 2 mm de cerneală, au constatat rate de 4 % față de 16 % (48). Pittinger și alții au definit marginea negativă ca fiind liberă de celule canceroase pe o distanță de 3 mm de cerneală și au constatat rate de 3 % față de 25 % (49). Horiguchi și alții au definit marginea negativă ca fiind liberă de celule canceroase pe o distanță de 5 mm de cerneală și au constatat rate de 1 % față de 11 % (50). Pentru a crea confuzii, alte margini pozitive nu sunt toate necesare în aceeași măsură, deoarece amploarea implicării marginii poate afecta riscul recurenței locale.

Într-un studiu chirurgul a ars arcurile de țesut suplimentar de-a lungul marginii conturului cavității după îndepărtarea tumorii primare. Dacă tumoarea a implicat și acest țesut excizat, atunci marginea a fost considerată pozitivă. Autorii au constatat că pacientele cu margine pozitivă microscopic aveau un risc de recurență locală egal cu cel al pacientelor cu margine negativă, dar cele pozitive cu două sau mai multe margini pozitive au avut un mai control local mai slab și o rată de supraviețuire globală mai scăzută (51). În un alt studiu, Park și alții au raportat că la nivel local marginile pozitive aveau o rată de recurență locală intermediară (14 %) în comparație cu marginile extinse (27 %) și negative (7 %) (52).

#### • Componenta intraductală extensivă ca variabilă.

În studiul nostru statutul CIE a fost corelat atât cu IBTR cât și cu LDFS.

CIE este o caracteristică histopatologică care anterior părea să fie asociată cu un risc ridicat de recurență la sân după intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului și radiatii. Această entitate a fost pentru prima dată descrisă de (Centrul de Radioterapie). Mai multe studii au raportat o creștere a riscului de recurență la sân la femeile cu tumori cu CIE pozitivă. Riscul după zece ani a variat între 22 și 32 %. Riscul crescut de recurență în sân la tumorile cu CIE pozitivă pare să fie legat de prezența unei tumori reziduale semnificative după excizia brută. Cu toate acestea, o serie de rapoarte recente au confirmat faptul că marginile negative de rezecție diminuează riscul recurenței de tumori cu CIE pozitivă la sân (53).

CIE este un factor de risc stabilit pentru recurența locală după BTC . CIE s-a dovedit a fi asociată cu cancerul intraductal rezidual proeminent la sân (54).

Mai multe studii recente au raportat că CIE nu mai are valoare prognostică în cazul în care se pot obține margini negative. Prin urmare, sunt recomandate exciziile largi la pacientele cu o tumoare cu CIE . Prezența unei CIE a fost descrisă ca un important factor de risc în alte studii în care au fost efectuate excizii locale (55).

În Liljegren și alții, analiza CIE nu părea să joace un rol important în riscul recurenței locale . Alte cercetări care au folosit o rezecție mai largă decât cea obținută printr-o excizie locală nu au reușit nici ele să identifice CIE ca un important factor de risc pentru recurența locală. Acest lucru pare să însemne că cu cât marginile exciziilor sunt mai mari cu atât CIE este mai puțin importantă decât alți factori. Această concluzie este susținută de Holland și alții, care au observat că prezența CIE a scăzut de la 79 % la 32 %, la 5 , respectiv 40 mm față de tumoare primară în rândul tumorilor primare cu CIE pozitivă (45). Veronese și alții au constatat că CIE era un factor de risc semnificativ chiar și după analiza cadranectomiei doar unidimensional. Cu toate acestea, într-o meta-analiză a tuturor studiilor de la Milano de evaluare a intervențiilor chirurgicale cu păstrarea sânului și radioterapie, prezența CIE s-a dovedit a fi un factor de risc pentru recurența locală și în analiza multivariată (56).

- **Statutul receptorului hormonal ca variabilă.**

În studiul nostru statutul RE a fost corelat cu IBTR și LDFS.

Statutul RE s-a dovedit în mai multe studii ca diferențe considerabile pentru IBTR (57). Wapnir și alții au constatat în studiul lor că pacientele cu un puternic statut RE pozitiv aveau o incidență cumulativă mai scăzută a IBTR decât pacientele cu RE negativ. Această asociere nu a fost observată la nivelul receptorului de progesteron (31).

Botteri și alții au observat în studiul lor că statutul RE avea o valoare prognostică în privința recurenței locale, recurenței regionale și metastazelor sau a decesului, în vreme ce la analiza multivariată statutul RE nu a avut niciun impact diferit asupra celor trei tipuri de afecțiuni (41).

Demcheli și alții, în studiul lor privind recurența și mortalitatea conform receptorului estrogen la pacientele cu cancer de sân care sunt supuse unei intervenții chirurgicale cu păstrarea sânului, au constatat că, după 10 ani de monitorizare, REP și REN au indicat aceeași incidență cumulativă de recurență totală (36 %), precum și aceeași frecvență a IBTR (12,6 % și, respectiv, 11,1 %) sau MD (23,9 % și, respectiv, 24,6 %), ceea ce sugerează că statutul RE în sine nu a influențat rata cumulată de recurență. De asemenea, ultimul rezultat pentru tumoarea REP și REN a fost similar cu rata de supraviețuire globală de 76,6 % și, respectiv, 72,7 % (58).

Merită menționat subtipul triplu negativ de cancer de sân care este definit ca tumoare primară REN, RPN și Her2 negativă. Acest subtip triplu negativ este o tumoare la sân agresivă cu un risc crescut de slabe rezultate, inclusiv un risc sporit de MD și rată mică de supraviețuire (59).

Unele studii au utilizat subtipul triplu negativ ca surogat pentru subtipul de bază. Solin și alții, în studiul lor privind rezultatul după BCT la femeile cu carcinom mamar triplu negativ în stadiul incipient, au declarat că rata de orice fel de recidivă locală a fost de 8 % pentru grupul triplu negativ față de 4 % pentru grupul non-triplu negativ. La analiza multivariată, cancerul triplu negativ au avut un risc crescut de recidivă locală, deși această diferență nu era semnificativă din punct de vedere statistic. La fel ca alte studii, rata de supraviețuire de 8 ani fără metastaze la distanță în studiul actual era mai mică pentru grupul triplu negativ în comparație cu grupul non-triplu negativ (81 % față de, respectiv, 92 %) (60).

- **Tratamentul sistemic adjuvant la radioterapie ca variabilă.**

În studiul nostru tratamentul adjuvant a fost corelat cu IBTR și LDFS.

Utilizarea terapiei adjuvante s-a dovedit a fi un factor important de risc asociat cu un risc redus de recurență în sân, atunci când se utilizează alături de intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului și radioterapia. Acest lucru este cel mai clar demonstrat în trei studii clinice randomizate. În studiul -13, pacientele cu noduri negative RE negativ au fost selectate pentru CTH sau pentru un grup fără tratament. Printre cele 235 paciente tratate cu intervenție chirurgicală cu păstrarea sânului și radioterapie, riscul de recurență după 8 ani de aceeași parte a sânului era de 13,4 % fără CTH și 2,6 % cu CTH (61).

Rezultate similare sunt observate în cazul terapiei cu tamoxifen adjuvant; în studiul NSABP B-14 pacientele cu noduri negative RE pozitiv au fost selectate pentru terapia cu tamoxifen sau placebo. Printre cele 1.062 paciente tratate cu intervenție chirurgicală cu păstrarea sânului și radioterapie, rata de recurență după 10 ani de aceeași parte a sânului a fost de 14 % fără tamoxifen și doar de 4,3 % cu tamoxifen.

Un rezultat similar s-a înregistrat în studiul de la Stockhol al grupului cu cancer de sân în rândul pacientelor cu noduri negative selectate pentru terapia cu tamoxifen sau placebo. Printre cele 432 paciente tratate cu intervenție chirurgicală cu păstrarea sânului și radioterapie, rata de recurență după 10 ani de aceeași parte a sânului fără tamoxifen a fost de 12 % și doar 3 % cu tamoxifen (62).

#### • IBTR ca variabilă.

În studiul nostru IBTR a fost corelată cu MD cu valoare p semnificativă = 0.000.

Impactul recidivei locale cu privire la rezultatul final la pacientele cu cancer de sân tratate cu intervenție chirurgicală cu păstrarea sânului și radioterapie postoperatorie rămâne controversat. Pentru mulți cercetători recidiva locală după intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului nu are un efect negativ asupra supraviețuirii pacientelor, deoarece cancerul de sân este o boală sistemică care este deja diseminată chiar înainte de diagnosticare (63). În general, relația dintre recidiva locală și metastazele la distanță este prost înțeleasă.

Unii autori (64) au demonstrat că recidiva locală este asociată cu mai multe șanse de metastaze la distanță, iar Whelan și alții (57) au arătat că EL este asociată cu un risc crescut de recidivă la alte organe și de mortalitate. Fisher și alții au arătat, de asemenea, că pacientele cu recidivă locală au mai multe metastaze la distanță decât pacientele fără recidivă locală, dar au considerat recidiva locală ca fiind mai degrabă un marker al metastazelor la distanță decât o cauză (64).

Fortin și alții, în studiul lor privind responsabilitatea recidivei locale pentru rata scăzută de supraviețuire la pacientele cu cancer de sân tratate cu BCT, au emis ipoteza că dacă o recidivă locală este cauza unor metastaze ulterioare repartizarea cronologică a metastazelor la pacientele cu sau fără EL ar trebui să fie diferită; intervalul de timp care precede apariția metastazelor la distanță ar trebui să fie mai lung la pacientele cu EL decât

la cele cu control local. Pacientele cu control local care au dezvoltat MD trebuie să aibă MD deja prezente la momentul intervenției chirurgicale, dimpotrivă pentru pacientele cu EL restul celulelor canceroase din patul tumoral trebuie mai întâi să se multiplice și apoi să invadeze vasele de sânge înainte să conducă la MD **(65)**. Pe de altă parte, dacă EL este doar un marker al agresivității bolii și nu o cauză a MD, orice MD asociat acesteia ar trebui să apară la scurt timp după intervenția chirurgicală și s-a constatat faptul că EL a generat o rată mică de supraviețuire după 10 ani decât controlul local **(66)**.

Într-un model cox, EL a fost un puternic predictor al mortalității, riscul relativ asociat cu EL era de 3,6 % pentru mortalitate și de 5,1 % pentru MD. La pacientele cu EL rata de metastaze la distanță a atins un nivel record de 5 până la 6 ani, în timp ce acest număr a ajuns la 2 ani la pacientele cu control local, durata medie între intervenția chirurgicală și metastazele la distanță a fost de 1.050 de zile pentru pacientele fără EL și de 1.650 de zile pentru pacientele cu EL. EL este asociată cu creșterea mortalității. Diferența de distribuție în timp a metastazelor la distanță pentru EL și controlul local ar putea implica diferite mecanisme de diseminare. EL nu trebuie privită doar ca marker pentru metastazele oculte care circulă, ci și ca o sursă de noi MD și mortalitate ulterioară.

În conformitate cu studiul nostru, 28,6 % dintre pacientele care au avut recurență au dezvoltat metastaze. Și potrivit unui studiu, aproximativ 5-10 % dintre femeile cu o recurență locală după intervenția chirurgicală cu păstrarea sânului prezintă metastaze la distanță și alte 5-10 % sunt inoperabile din cauza bolii avansate la nivel local **(67)**.

## 5. Concluzii

- Chirurgie conservatoare a sanului este o intervenție chirurgicală extrem de acceptata pentru cancerul de san precoce, cu rezultate bune.
- Prin testul chi-pătrat al lui Pearson , IBTR sunt corelate cu nodul limfatic, stadiul tumorii , gradul , ILV, marja, CIE, receptorii hormonali și terapia adjuvantă.
- Cancerul recurent locală este un factor semnificativ de risc pentru metastazele îndepărtate și, în consecință, scade supraviețuirea.
- Pe analiza multivariată, gradul și marginea tumorii au fost corelate cu LDFS.
- Analiza multivariată nu a dat naștere și un factor independent care afectează OAS.
- Prin analiza supraviețuirii:
  - ✓ Starea ganglionilor limfatici , gradul, ILV, marja, CIE, receptorii hormonali și tratamentul sistemic adjuvant au fost corelate cu supraviețuirea locală fără boală (LDFS).
  - ✓ În studiul nostru LDFS cumulativ este de 86%.
  - ✓ ILV, a fost corelată cu supraviețuirea globală (OAS).
  - ✓ În studiul nostru OAS cumulativ este de 97%.



## 6. Reference

- .1 Nagi S. El-Saghir, Mazen K. Khalil, Toufic Eid, Abdel Rahman El-Kinge, et al. Trends in Epidemiology and management of breast cancer in developing Arab countries, *International Journal of Surgery*.2007; (5);225-233.
- .2 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-years 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;1233-41.
- .3 Reintgen Ch, Reintgen D, Solin L J . Advances in Local-Regional Treatment for Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Review of the Field. *Clinical Breast Cancer*. 2010; 10(3);180-187.
- .4 Petit JY, Veronesi U, Luini A, et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *Breast*. 2005; 14;527-31.
- .5 Morrow M, Storm FA, Bassett LW, et al. Standard for breast conserving therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA cancer J Clin*. 2002; 52; 277:300.
- .6 Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, Anderson LG, Emdin SO, Fornander T, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. 2003; Sep;90(9);1093-102.
- .7 Ziogas D and Roukos DH . Genetics and personal genomics for personalized breast cancer surgery. *Ann Surgical Oncol*. 2009; 16(7);1771-8.
- .8 Fisher B, et al. Eight-year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [published erratum appears in *N Engl. J Med* 1994 May 19;330(20):1467]. *N Engl. J Med*, 1989. 320(13): p.822- 8.
- .9 Fisher ER, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity.*Cancer*.1986;57(9);P1717- 24.

.10 Cefaro GA, Genovesi D, Marchese R, Di Tommaso M, Di Febo F, Ballone E, et al. The effect of delaying adjuvant radiation treatment after conservative surgery for early breast cancer. *Breast J.* 2007 Nov-Dec;13(6):575--80.

.11 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast -can.- on local- recurrence and 4S-- year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; Dec ;17; 366(9503); 2087-106.

.12 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clinical Oncology.* 2007; Aug 1 ;25(22); 3259-65.

.13 Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1992; Jan 11 ;339 (8785) ;71-85.

.14 Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, McNeese M, Oswald MJ, Balch CM. Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg.* 1990; Aug ;212(2) ;166-72.

.15 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast -can.- on local- recurrence and 4S-- year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; Dec ;17; 366(9503); 2087-106.

.16 Goldblatt EM, Lee WH. From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine. *Am J Trans. Res.* 2010; 2(1); 1-18.

.17 Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson IC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient With a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl. J Med.* 2001; Apr 5;344(14);1052-6.

.18 Hoda SA and Rosen PP. Practical consideration in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *American Journal of Clinical Pathology.* 2002; 118: 101-108.

.19 Holland R, et al. The presence of an extensive intra-ductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.*1990;8(1); P 113-118.

.20 ZZFunda Meric, Thomas A. Buchholz, Nadeem Q. Mirza, Georges Vlastos, Frederick C. Ames, Merrick I. Ross , et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology.* July 2002; Volume 9, Issue 6; 543–549.

.21 Peter C. Dubsy, Michael FX, Gnant, Suzanne Taucher ,et al. young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clinical breast cancer.* 2002;3(1) 65-72.

.22 Yildirim E, Dalgic T. Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg. Oncol.* 2000; 74;267-272.

.23 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-years 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;1233-41.

.24 Fourquet A. Carnpana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors Of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow up. *Int. J Radiat Oncol Biol. Phys.* 1989; Oct;17(4);719-25.

.25 Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet.* 2000; 355;1869-1874.

.26 Tuft A, Ross G. Commentary: much still to learn about relations between tumor biology, prognosis and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ.* 2000; 320:478-479.

.27 Veronesi Li, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A. Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Nat. Cancer Inst.* 1995; 87 (1) ;19-27.

- .28 Elston CW, Ellis 10: Pathological prognostic factors in breast cancer: Experience from a larger study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19; 403-410.
- .29 Rouzier R, Extra J.M, Carton M. Primary Chemotherapy for operable breast cancer: Incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *J Clin Oncology*. 2001;19;3828-3835.
- .30 Vilcoq JR, Calle R, Stacey P, et al. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int. Radiat Oncol Biol. Phys*. 1981; 7;1327-1332.
- .31 Wapnir IL, Stewart JA, Eleftherios PM, Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence' and locoregional recurrences in five National Adjuvant Surgical Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant Breast cancer trials. *J Clin Oncology*.2006;24; 2028-2037.
- .32 Arriagada R, Le MG, Contéso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13;1404-1413.
- .33 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et at: Reanalysis and results after 12 years of follow's in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl. J Med*. 1995. 22:1456-1461.
- .34 Leborgne FL, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: Patterns of failure. *Int. J Radiai Oncol Biol. Phys*. 1995;31;765-775.
- .35 Lindley R, Buliman A, Parsons P, et al. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery*. 1989;105;13-20.
- .36 Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B et al. The pathology of invasive breast cancer: A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer*. 1975; 36:1-85.

.37 Kurtz JM, Jacquamier J, Torhorst J. et al, Conservation therapy for breast cancers to than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer*. 1989; 63;1630-1635.

.38 Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Difference in risk factors for local and distal after Breast Conserving Therapy or Mastectomy for stage I and II Breast-Cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin. Oncolgy*.2001;19;1688-1697.

.39 Dewar JA, Arniagada R, Benhdmou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in 145 patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institute Gustave Roussy 1970-1982). *IQR Breast Cancer Group Cancer* 1995;76:2260-2265.

.40 Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors of breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer*. 1990;65; 1867-1878.

.41 Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of Local and Regional Recurrences in Breast Cancer after conservative surgery. *Annals of Oncology*. 2010; 21; 723-728.

.42 Veronesi U, Salvadoni B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur. J Cancer*. 1995;31 A;1574-1579.

.43 Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clinical. Oncol*. 1994; 12(4); 653-660.

.44 Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*. 2004; May1;100(9);1823-1832.

.45 Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2002;184;383-393.

- .46 Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Clthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage land II breast cancer. *Eur. J Cancer*. 2012;28A(4-5);801-5.
- .47 Recht A, Come S, Henderson L et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Eng. J Med*. 2016;334;1356- 1361.
- .48 Wazer D, Jabro G, Ruthazer R, et al. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol. Investig*. 1999;7;111-117.
- .49 Pittinger T, Maronian NC, Poulter CA, et al. Importance of margin status in outcome breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery*. 2001; 116;605- 608; discussion 608-609.
- .50 Horiguchi J, Iino Y, Takei H, Maemura M, Yokoe T, Niibe H, et al. Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Rep*. 1999; 6(1 ); 135-138.
- .51 DiBiase S, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 2008;82 (11); 2212-2220.
- .52 Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000; Apr; 18(8 );1668-75.
- .53 Dewar JA, Arniagada R, Benhdmou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in 145 patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institute Gustave Roussy 1970-1982). 1GR Breast Cancer Group *Cancer* 1995;76:2260-2265.

.54 Holland R, et al. The presence of an extensive intra-ductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.*1990;8(1); P 113-118.

.55 Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* .1984;53(5); 1049-57.

.56 Veronesi U, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1);P 19-27.

.57 Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Nat. Cancer Inst.* 2005; 87 (1) ;19-27.

.58 Demechelej R, Ardoino I, Borrachi P, et al. Recurrence and mortality according to Estrogen receptor status for breast cancer patients undergoing conservative surgery ipsilateral breast tumor recurrence dynamics provides clues for tumor biology within the residual breast. *Cancer.* 2010;10; 656-665.

.59 Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Res.* 2007; 13; 4429-34.

.60 Solin U, Hwang WT, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment and radiation for women with triple negative early stage invasive breast carcinoma. *Clinical Breast Cancer.* 2009;9(2); 96-100.

.61 Fisher B, Dignam J, Mamounas HP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor negative tumors Eight year results from NSAPB B-13 and first report of findings from NSABP B-10 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996;14;1982-1992.

.62 Dalberg K, Johansson H, Johansson U, et al. A randomized trial of long-term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy for patients with early- stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. *Cancer* .2008;82; 2204-2211.

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

.64 Fisher B, Anderson S, Fisher E, et al. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet.* 1991 ;338; 327-331.

.65 Fortin A, Larocheile M, Laverdiere J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncology.* 2009;17;101-109.

.66 Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et at. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* .1984; 49;709-715.

.67 Doyle T, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int. Journal Radial Oncology Biol. Phys.* 2001;51(1) ; 74-80.