



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



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

***CHIRURGIA CANCERULUI MAMAR DUPĂ***  
***TRATAMENT SISTEMIC NEOADJUVANT***  
**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**  
**PROF. UNIV. DR. BLIDARU ALEXANDRU**

**Student-doctorand:**  
**NODIȚI ANIELA-ROXANA**

**2022**

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910 Cont:*  
*RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2*  
*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*  
[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)



## CUPRINS

INTRODUCERE .....	1
I. PARTEA GENERALĂ .....	4
1. EVOLUȚIA CHIRURGIEI CANCERULUI MAMAR .....	5
2. TRATAMENTUL SISTEMIC NEOADJUVANT .....	10
3. CHIRURGIA CANCERULUI MAMAR DUPĂ TRATAMENT SISTEMIC NEOADJUVANT .....	20
II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....	27
1. Scopul lucrării .....	28
2. Material și metodă .....	30
3. Etapele protocolului implementat în faza II a studiului .....	37
3.1. Marcarea preterapeutică cu reper radio-opac .....	37
3.2. Tehnici de localizare și marcarea preoperator .....	44
3.3. Intervenția chirurgicală .....	48
3.3.1. Chirurgia sânelui .....	48
3.3.2. Chirurgia ganglionilor axilari .....	58
3.3.3. Chirurgia mamară contralaterală .....	60
3.4. Evaluarea gradului de apreciere a rezultatului estetic post tratament conservator din punct de vedere al pacientei .....	63
4. Analiză statistică .....	64
5. Rezultate .....	65
5.1. Faza I .....	65
5.2. Faza II .....	73
6. DISCUȚII .....	122
7. CONCLUZII .....	136
BIBLIOGRAFIE .....	138

## INTRODUCERE

Cancerul mamar reprezintă o problemă de sănătate importantă în întreaga lume prin incidență în creștere și mortalitate încă mare. Screeningul pentru cancer mamar permite diagnosticul precoce și reduce mortalitatea. În Statele Unite ale Americii cancerul mamar este depistat în 63% din cazuri în stadii puțin avansate (stadiul I și II) [1]. În țările Europei Occidentale deși incidența este în creștere, mortalitatea are un trend descendent și una dintre cauze este depistarea precoce a bolii prin screening. În România cum încă nu există un program de screening național funcțional diagnosticul se pune de multe ori în stadii avansate, peste 50% din cazuri stadiile III și IV.

Alături de diagnosticul precoce îmbunătățirea tratamentului cancerului mamar a determinat creșterea duratei dar și calitatea vieții acestor pacienți.

Cheia reușitei este managementul multidisciplinar. Acest lucru începe cu un diagnostic cât mai precis, clinic, imagistic, biochimic, histologic, imunohistochimic, genomic și genetic, urmat apoi de un tratament personalizat.

Rolul comisiei de diagnostic și indicație terapeutică („tumor board”) este esențial pentru reușită.

Asocierea diferitelor metode terapeutice duce la cele mai bune rezultate. Chirurgia, cea mai veche metodă de tratament a cancerului mamar, a evoluat de-a lungul timpului datorită: anesteziei generale, înțelegerii mai bune a biologiei tumorale, radioterapiei, tratamentului sistemic, diagnosticului precoce, terapiei individualizate, identificării mutațiilor genetice patogene implicate în apariția cancerului mamar, implicării pacientei în decizia terapeutică, asocierii principiilor și tehnicilor de chirurgie oncologică cu cele de chirurgie plastică.

Chirurgia a trebuit să se adapteze unei noi indicații a tratamentului sistemic, cel neoadjuvant.

Dacă la început tratamentul sistemic preoperator se efectua numai pacienților cu stadiu local avansat, ulterior a apărut ideea de efectuare de chimioterapie preoperator în cazurile cu indicație chirurgicală. Principalul este o idee logică de a trata inițial sistemic o boală potențial sistemică.

Unul din avantajele tratamentului sistemic preoperator cu impact asupra chirurgiei cancerului mamar este creșterea ratei de conservare a sanului [2].

Răspunsul la tratament sistemic neoadjuvant este din ce în ce mai bun odată cu introducerea noilor medicamente antitumorale și a terapiei anti-Her2.

Odată cu îmbunătățirea răspunsului la tratament chirurgia devine o provocare pentru că succesul tratamentului neoadjuvant, care are și avantaje privind supraviețuirea, face chirurgia mai dificilă. Și atunci trebuie schimbată paradigma chirurgiei după tratament neoadjuvant față de chirurgia de primă intenție pentru ca pacienta să beneficieze din punct de vedere al indicației și tehnicii chirurgicale de răspunsul la tratament.

Chirurgul trebuie să anticipeze, să prevadă evoluția sub tratament și să programeze în consecință momentul și tipul intervenției chirurgicale.

Chirurgia modernă oncologică a sânului nu se mai poate baza numai pe simțurile chirurgului pentru că de multe ori leziunea este microscopică și nu poate fi văzută sau palpată intraoperator, cu atât mai mult după răspunsul la tratament sistemic neoadjuvant. De aceea marcarea leziunii și a adenopatiilor, localizarea preoperatorie, ecografia preoperatorie, radiografia piesei operatorii, identificarea ganglionilor santinelă și examenul histopatologic intraoperator sunt esențiale pentru succesul chirurgiei.

În Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București diagnosticul, cercetarea și tratamentul cancerului mamar sunt un domeniu prioritar.

Scopul lucrării este îmbunătățirea managementului chirurgical pentru pacientele cu cancer mamar tratate sistemic neoadjuvant.

Studiul are două faze în care au fost incluse paciente cu cancer mamar unilateral cu indicație de tratament sistemic preoperator urmat de intervenție chirurgicală.

În faza I am urmărit evoluția pacientelor sub tratament sistemic preoperator și am analizat răspunsul la tratament și impactul acestuia asupra managementului chirurgical.

Urmărind evoluția acestor cazuri am observat că în unele dintre ele, în mod paradoxal, succesul oncologului medical, adică răspunsul la tratament, devine o provocare pentru chirurg. Chirurgul trebuie să fie pregătit pentru răspunsul după tratament sistemic neoadjuvant și acest răspuns poate să fie complet la mai mult de jumătate dintre cazuri [2].

Dacă răspunsul nu este anticipat și monitorizat stabilirea indicației chirurgicale este mai dificilă și pacienta poate să nu beneficieze din punct de vedere chirurgical de evoluția favorabilă.

Pornind de la aceste constatări obiectivele științifice au fost elaborarea și implementarea unui protocol de management chirurgical pentru o categorie selecționată de pacienți cu indicație de tratament neoadjuvant, găsirea celor mai bune metode și validarea eficienței acestui protocol.

Protocolul se adresează pacienților cu cancer mamar în stadii puțin avansate (stadiile II și IIIA) cu tip imunohistochimic agresiv (triplu negativ și Her2 pozitiv).

Implementarea acestui protocol în faza II a studiului a dus la creșterea ratei de conservare a sanului cu certitudinea că relicvatul sau patul tumoral a fost excizat, scăderea amplitudinii chirurgiei axilare în cazurile cu răspuns clinic și imagistic complet al adenopatiilor după tratament sistemic preoperator, rată mică de reintervenții și rezultate estetice mai bune. În acest mod se poate realiza o chirurgie sigură, selectivă și frumoasă după tratament neoadjuvant.

Astfel de rezultate se pot obține numai în echipă multidisciplinară, care include medici din următoarele specialități: Radiologie și imagistică medicală, Anatomie patologică, Oncologie medicală, Medicină nucleară, Chirurgie oncologică și Chirurgie plastică și reconstructivă.

În viitor ne propunem să continuăm această cercetare incluzând și pacienți cu tip imunohistochimic luminal B cu indicație de tratament sistemic neoadjuvant, care pot avea o rată mare de răspuns la tratament, să evaluăm răspunsul la tratament după introducerea în terapia neoadjuvantă a blocadei duale anti Her2 (Trastuzumab+Pertuzumab), să stabilim criteriile de selecție a cazurilor la care s-ar putea evita intervenția chirurgicală cu documentarea răspunsului histopatologic complet prin puncție biopsie cu ajutorul mamotomului și să analizăm amploarea necesară a limfadenectomiei axilare în cazurile cu boală reziduală după tratament sistemic preoperator.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### Scopul lucrării

Scopul lucrării este reprezentat de elaborarea și implementarea unui protocol de management chirurgical pentru pacientele cu cancer mamar tratate sistemic neoadjuvant.

Acest protocol presupune:

- selecția pacientelor cu cancer mamar ce au indicație de tratament sistemic neoadjuvant, conform recomandării comisiei multidisciplinare („tumor board”)
- marcarea preoperatorie a tumorii și dacă este cazul a adenopatiei axilare confirmate histopatologic
- urmărirea clinică și imagistică (ecografie mamară, mamografie și IRM mamar) a răspunsului la tratament
- stabilirea indicației și tehnicii chirurgicale după terminarea tratamentului neoadjuvant
- localizarea preoperatorie a reperului radio-opac de la nivelul sânului și dacă este cazul de la nivelul axilei
- radiografia piesei operatorii pentru confirmarea exciziei corecte
- evaluarea intraoperatorie a marginilor de rezecție și a recupelor circumferențiale prin examen histopatologic extemporaneu
- folosirea tehnicii de identificare și biopsie a ganglionului santinelă în cazul pacientelor fără semne clinice și imagistice de invazie ganglionară înainte de inițierea tratamentului neoadjuvant
- extinderea indicației de utilizare a tehnici și în cazul pacientelor cu invazie ganglionară confirmată histopatologic preoperatorie, care a avut răspuns clinic și imagistic complet după tratament sistemic neoadjuvant
- disecție axilară țintită - targeted axillary dissection technique
- examen extemporaneu al ganglionilor santinelă și a ganglionilor marcați preoperatorie
- marcarea intraoperatorie a patului tumoral pentru ghidarea radioterapiei postoperatorii

Dezideratele acestui protocol sunt:

- chirurgie sigură din punct de vedere oncologic
- rată mai mare de tratament conservator
- chirurgie selectivă, cu evitarea mastectomiei și limfadenectomiei axilare nenecesare
- scăderea ratei de reintervenție pentru neidentificarea leziunii, invazia marginilor de rezecție sau a recupelor sau invazie ganglionară
- morbiditate mai redusă
- rezultat estetic mai bun

## **Materiale și metodă**

Am realizat un studiu prospectiv care a cuprins un număr de 523 de paciente consecutive, cu cancer mamar unilateral, ce au necesitat tratament sistemic neoadjuvant, urmat de intervenție chirurgicală.

Acest studiu a avut două faze. Pacientele au fost distribuite în mai multe loturi în funcție de stadiul bolii și tipul imunohistochimic.

### **Faza I**

Obiectivele principale urmărite în faza I au fost evaluarea răspunsului patologic la tratamentul sistemic neoadjuvant în funcție de subtipul molecular al cancerului mamar și stadiul bolii, analiza tipului de intervenție chirurgicală folosită (mastectomie, tratament conservator, limfadenectomie, biopsie ganglion santinelă) și evaluarea procentului de reintervenții.

Obiectivul secundar a fost aprecierea rezultatului estetic postoperator în cazul pacientelor operate conservator.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- cancer mamar unilateral confirmat prin puncție biopsie „true-cut”
- stadiile IIA, IIB, IIIA, IIIB și IIIC
- tip imunohistochimic: luminal A (Figura 2.1), luminal B (Figura 2.2), triplu negativ (Figura 2.3) și Her2 pozitiv (Figura 2.4)

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- stadiul IV
- vârsta pacientelor (<18 ani, >70 ani)
- cancere mamare oculte
- cancer mamar bilateral

Urmând aceste criterii au fost incluse în perioada ianuarie 2016-decembrie 2018 un număr de 452 de paciente.

Au fost excluse pe parcursul studiului: 8 paciente care nu s-au mai prezentat la controalele chirurgicale programate în perioada tratamentului sistemic neoadjuvant, 6 paciente care au renunțat la tratamentul sistemic neoadjuvant, 3 paciente care au avut comorbidități ce au contraindicat intervenția chirurgicală, 9 paciente care au avut indicație de radioterapie preoperator după terminarea tratamentului neoadjuvant, 4 paciente care nu au mai dorit



efectuarea intervenției chirurgicale și 2 paciente care au decedat pe parcursul tratamentului sistemic neoadjuvant.

Astfel au rămas în faza I a studiului 420 de paciente eligibile.

Analiza rezultatelor obținute în faza I a arătat că răspunsul histopatologic complet după tratament sistemic neoadjuvant se obține într-o rată mai mare la pacientele cu stadii puțin avansate și tip imunohistochimic triplu negativ și Her2 pozitiv. La aceste categorii de paciente s-au constatat cele mai mari dificultăți atât în stabilirea indicației cât și în efectuarea intervenției chirurgicale.

În urma rezultatelor obținute în prima fază a studiului a fost elaborat un protocol de management chirurgical al pacientelor cu tratament neoadjuvant.

## Faza II

Obiectivele principale au fost evaluarea răspunsului patologic la tratamentul sistemic neoadjuvant în funcție de subtipul molecular al cancerului mamar și stadiul bolii, analiza tipului de intervenție chirurgicală folosită (mastectomie, tratament conservator, limfadenectomie, biopsie ganglion santinelă) și evaluarea procentului de reintervenții după implementarea acestui protocol de management chirurgical al pacientelor tratate neoadjuvant.

Obiectivul secundar a fost aprecierea rezultatului estetic postoperator în cazul pacientelor operate conservator după implementarea acestui protocol de management chirurgical al pacientelor tratate neoadjuvant.

Rezultatele obținute au fost comparate cu cele obținute în faza I la loturi de paciente similare.

Criteriile de includere au fost reprezentate:

- cancer mamar unilateral confirmat prin puncție biopsie „true-cut”
- stadiile IIA, IIB, IIIA
- tip imunohistochimic: triplu negativ și Her2 pozitiv

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- stadiul IIIB, IIIC și IV
- tipurile imunohistochimice: luminal A, luminal B
- vârsta pacientelor (<18 ani, >70 ani)
- cancere mamare oculte
- cancer mamar bilateral

Urmând aceste criterii au fost incluse în perioada ianuarie 2019-iulie 2020 un număr de 119 de pacienți.

Au fost excluse: 2 pacienți care nu au mai dorit să continue tratamentul sistemic neoadjuvant, 4 pacienți care au avut comorbidități ce au contraindicat intervenția chirurgicală, 4 pacienți care au avut indicație de radioterapie după tratament sistemic preoperator, 3 pacienți care nu au mai dorit să efectueze intervenție chirurgicală și 3 pacienți care au fost infectate cu virusul SarsCov2 și au necesitat o perioadă îndelungată de recuperare.

Au rămas 103 pacienți eligibili în faza II.

Pentru a aprecia utilitatea protocolului implementat am comparat rezultatele din punct de vedere chirurgical al pacienților din faza II cu loturi similare de pacienți (din punct de vedere al stadiului și tipului imunohistochimic) selecționate dintre paciențele urmărite în faza I. Au fost selecționate din prima fază a studiului doar paciențele cu tipurile imunohistochimice triplu negativ și Her2 pozitiv și stadiile IIA, IIB și IIIA.

Lotul de pacienți cu subtip molecular triplu negativ din faza I conține 113 pacienți, iar lotul de pacienți cu același subtip molecular din faza II conține 41 de pacienți.

Lotul de pacienți cu subtip molecular Her2 pozitiv din faza I conține 152 pacienți, iar lotul de pacienți cu același subtip molecular din faza II conține 62 de pacienți.

Paciențele cu vârstă sub 40 de ani, cu antecedente heredocolaterale de cancer mamar sau ovarian au efectuat testarea unui panel multigenic (Figura 2.5) pentru a stabili riscul de cancer mamar contralateral.

Indicația terapeutică a fost stabilită în cadrul comisiei multidisciplinare („tumor board”), formată din medici din diferite specialități (oncologie medicală, chirurgie, radioterapie, imagistică, anatonomie patologică).

Intervențiile chirurgicale au fost realizate de aceeași echipă de medici din cadrul secției de Chirurgie Oncologică II a Institutului Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu” București.

Tratamentul neoadjuvant a fost stabilit în funcție de tipul imunohistochimic, stadiul bolii și caracteristicile pacienței.

Am considerat răspuns histopatologic complet la nivelul tumorii lipsa celulelor invazive (ypT0) și la nivelul axilei lipsa invaziei ganglionare (ypN0). Prezența numai a carcinomului „in situ” (ypTis) a fost considerat tot răspuns histopatologic complet.

## Rezultate

### Faza II

#### Chirurgie mamara

În lotul cu subtip molecular triplu negativ din faza I dintre cele 113 paciente doar 53 paciente (46,9%) au efectuat tratament conservator, iar 60 paciente (53,1%) mastectomie. În lotul din faza II cu același subtip molecular dintre cele 41 paciente 26 paciente (63,4%) au efectuat tratament conservator, iar 15 (36,6%) mastectomie (Tabel 5.15), (Figura 5.13).

În lotul cu subtip molecular Her2 pozitiv din faza I dintre cele 152 paciente doar 82 au efectuat tratament conservator, iar 70 paciente mastectomie. În lotul din faza II cu același subtip molecular dintre cele 62 paciente 40 au efectuat tratament conservator, iar 22 mastectomie.

Din punct de vedere al tratamentului conservator în lotul cu subtip molecular triplu negativ din faza I 27 paciente (23,9%) au efectuat tratament conservator prin tehnica oncoplastică, în timp ce în lotul din faza II 14 paciente (34,1%) au efectuat tratament conservator prin tehnică oncoplastică.

Există diferențe între lotul cu subtip molecular triplu negativ din faza I și cel din faza II în ceea ce privește procentul pacientelor cu tratament conservator prin tehnica oncoplastică. În lotul din faza II 54% din pacientele cu conservarea sanului au efectuat tratament conservator prin tehnica oncoplastică, în timp ce în lotul din faza I, procentul este mai mic (50,9%).

Din punct de vedere al tratamentului conservator în lotul cu subtip molecular Her2 pozitiv din faza I 19 paciente (12,5%) au efectuat tratament conservator prin tehnica oncoplastică, în timp ce în lotul din faza II 21 paciente (33,9%) au efectuat tratament conservator prin tehnica oncoplastică.

Există diferențe între lotul cu subtip molecular Her2 pozitiv din faza I și cel din faza II în ceea ce privește procentul pacientelor cu tratament conservator prin tehnică oncoplastică. În lotul din faza II, 53% din pacientele cu conservarea sanului au efectuat tratament conservator prin tehnică oncoplastică, în timp ce în lotul din faza I, procentul este mai mic (23%).

Testul Hi pătrat a fost folosit pentru a testa dacă există asociere între tipul intervenției și loturile din care provin pacientele sau, cu alte cuvinte, dacă variabilele sunt corelate sau independente.

TIP		Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
HER 2+ și TNBC	<i>Pearson Chi-Square</i>	12.407 <sup>a</sup>	2	.002	.002		
	Likelihood Ratio	11.790	2	.003	.003		
	Fisher's Exact Test	11.796			.003		
	Linear-by-Linear Association	10.576 <sup>b</sup>	1	.001	.001	.001	.000
	N of Valid Cases	368					
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22.67.							
b. The standardized statistic is 3.252.							

Tabel 5.18. Testul Chi-Square pentru testarea asocierii dintre tipul intervenției și loturi

Rezultatele testului Hi pătrat susțin ipoteza potrivit căreia există diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește tipul intervenției și mai precis gradul de conservare a sânelui atât pentru pacientele Her2 pozitiv, cât și pentru triplu negativ (*Pearson Chi-Square=12,407*). Asymptotic Significance<0,05 demonstrează faptul că avem suficiente dovezi pentru a respinge ipoteza nulă a independenței variabilelor și a accepta existența legăturii dintre ele. Această legătură, adică ***gradul mai mare de conservare a sânelui în lotul 2 este semnificativă din punct de vedere statistic***. Mai mult decât atât, atunci când pacientele au fost separate în două grupe distincte (cele care au beneficiat de tratament conservator și cele fără tratament conservator) pacientele lotului 2 s-au dovedit a avea de 1,482 ori mai multe șanse de a beneficia de tratament conservator comparativ cu pacientele lotului 1 (Risc relativ=1,482; Nivel de încredere=95%; Interval de încredere=1,048-2,095).

Tratament conservator	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Tratament conservator (Da/Nu)	.582	.364	.931
For cohort LOT = 1	.863	.761	.979
For cohort LOT = 2	1.482	1.048	2.095
N of Valid Cases	368		

Tabel 5.19. Estimarea șanselor tratament conservator versus mastectomie

### Chirurgie axilara

Procentul de paciente cu subtip molecular triplu negativ care au efectuat identificare și biopsie de ganglion/i santinelă a fost de aproximativ 34% în lotul din faza I și aproximativ 68% în lotul din faza II.

Procentul de paciente cu subtip molecular Her2 pozitiv care au efectuat identificare și biopsie de ganglion/i santinelă a fost 29% în lotul din faza I și 71% în lotul din faza II.

Testul statistic Kolmogorov-Smirnov a fost aplicat cu scopul de a testa ipoteza nulă potrivit căreia cele două loturi (lotul 1 și lotul 2) provin dintr-o distribuție normală. Pentru variabila ‘ganglion santinelă’ valoarea testului este 0,404 (cu 265 grade de libertate) pentru lotul 1 și 0,213 (cu 103 grade de libertate) pentru lotul 2. În cazul ambelor loturi Sig. Kolmogorov-Smirnov este 0,000 ( $p < 0,001$ ), ceea ce presupune că există suficiente argumente pentru a respinge ipoteza nulă conform căreia variabila urmează o distribuție normală. Același rezultat este susținut și de testul Shapiro-Wilk.

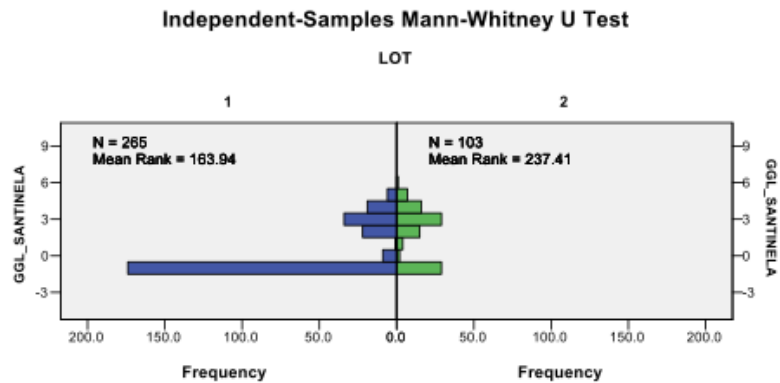
Testarea normalității							
Ganglion santinelă	LOT	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	1	.404	265	.000	.671	265	.000
2	.213	103	.000	.862	103	.000	

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 5.30. Testarea normalității distribuției variabilei Ganglion santinelă

Având în vedere că datele nu provin dintr-o populație normal distribuită, pentru a testa dacă distribuția variabilei ‘ganglion santinelă’ este diferită în cele două loturi (lotul 1 și lotul 2) a fost aplicat testul statistic neparametric Mann Whitney U.

Testul Mann Whitney U cuantifică dacă există diferențe semnificative între rangurile medii calculate pentru fiecare lot în parte (163,94 pentru lotul 1 și 237,41 pentru lotul 2). Cum Asymptotic. Sig. (2-sided test), este 0,000 ( $p < 0,001$ ) se poate afirma că există suficiente dovezi pentru a respinge ipoteza nulă potrivit căreia distribuția variabilei ganglion santinelă este aceeași în cele două loturi. Astfel, lotul 2 are un rang mediu mai mare decât lotul 1, ceea ce presupune că în lotul 2 tehnica ganglionului santinelă a fost utilizată pe scară mai largă comparativ cu lotul 1, *această diferență fiind semnificativă din punct de vedere.*



Total N	368
Mann-Whitney U	19,097.000
Wilcoxon W	24,453.000
Test Statistic	19,097.000
Standard Error	832.220
Standardized Test Statistic	6.548
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Figura 5.42. Testarea independenței distribuției variabilei Ganglion sentinelă  
Ganglioni excizați

Pentru variabila ‘ganglioni excizați’ valoarea testului statistic Kolmogorov-Smirnov este 0,142 (cu 265 grade de libertate) pentru lotul 1 și 0,290 (cu 103 grade de libertate) pentru lotul 2. În cazul ambelor loturi p-value este 0,000 ( $p < 0,001$ ), ceea ce implică respingerea ipotezei nule conform căreia variabila urmează o distribuție normală. Cele două teste, Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk demonstrează că variabila nu este normal distribuită în niciunul dintre loturi.

<b>Testarea normalității</b>							
<b>Ganglioni excizați</b>	LOT	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
		1	.142	265	.000	.911	265
2	.290	103	.000	.786	103	.000	

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 5.31. Testarea normalității distribuției variabilei Ganglioni excizați

Testarea normalității distribuției a permis alegerea testului adecvat pentru verificarea ipotezei potrivit căreia distribuția variabilei ‘ganglioni excizați’ este diferită în cele două loturi (lotul 1 și lotul 2). Astfel a fost aplicat testul statistic neparametric Mann Whitney U.

Rangurile medii în cele două loturi au fost: 194,24 pentru lotul 1 și 159,45 pentru lotul 2. Asymptotic. Sig. (2-sided test) este 0,000 ( $p < 0,001$ ) și astfel se respinge ipoteza nulă potrivit căreia distribuția variabilei ‘ganglioni excizați’ este aceeași în cele două loturi. Astfel, lotul 1 are un rang mediu mai mare decât lotul 2, ceea ce presupune că în lotul 1 au fost excizați mai mulți ganglioni comparativ cu lotul 2, *această diferență fiind semnificativă din punct de vedere statistic*.

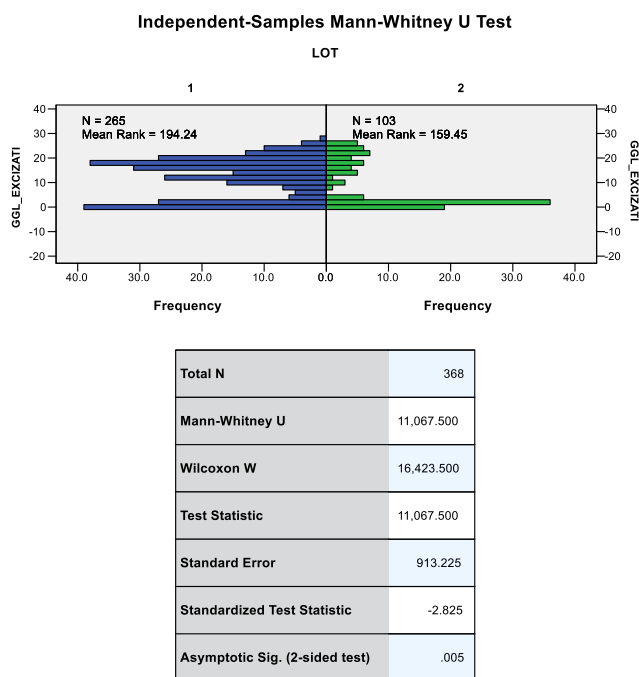


Figura 5.43. Testarea independenței distribuției variabilei Ganglioni excizați

Rata de reintervenții pentru margini/recupe pozitive

Rata de reintervenții pentru margini/recupe pozitive în faza I în loturile comparative triplu negativ și Her2 pozitiv a fost 6,03% (16 pacienți din totalul de 252) și 1,94% în loturile comparative triplu negativ și Her2 pozitiv din faza II.

În ceea ce privește rata de re-excizie, rezultatele testului hi pătrat susțin ipoteza potrivit căreia există diferențe semnificative între cele două loturi atât pentru pacienții HER 2, cât și

pentru TNBC (*Pearson Chi-Square=4,322*). Asymptotic Significance<0,05 demonstrează faptul că avem suficiente dovezi pentru a respinge ipoteza nulă a independenței variabilelor și a accepta existența legăturii dintre ele. Această legătură, adică ***gradul mai mic de re-excizie în lotul 2 este semnificativă din punct de vedere statistic.***

HER 2 și TNBC	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.322 <sup>a</sup>	1	.038		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.248	1	.072		
Likelihood Ratio	5.646	1	.017		
Fisher's Exact Test				.049	.026
Linear-by-Linear Association	4.310	1	.038		
N of Valid Cases	368				
a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.76.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Tabel 5.39. Testul Chi-Square pentru testarea asocierii dintre rata de re-excizie și loturi

Testele au demonstrat că pacientele lotului 2 au avut de 4,940 ori mai multe șanse de a nu suferi re-excizie comparativ cu pacientele lotului 1 (Risc relativ=4,940; Nivel de încredere=95%; Interval de încredere=0,733-33,310).

<b>Re-excizie</b>	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Re-excizie (Nu / Da)	.153	.020	1.166
For cohort Lot = 1	.754	.658	.864
For cohort Lot = 2	4.940	.733	33.310
N of Valid Cases	368		

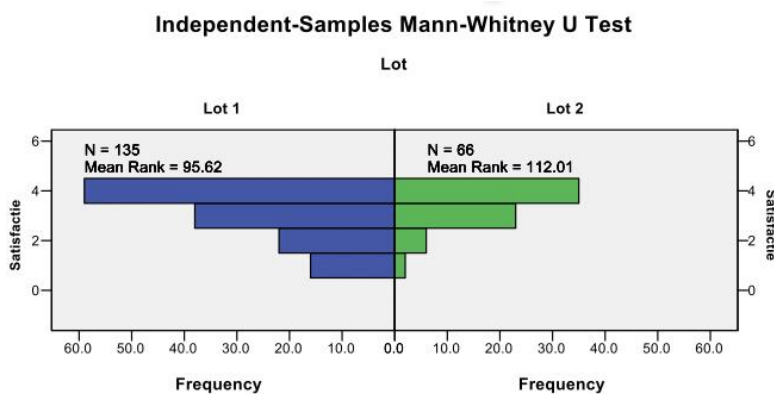
Tabel 5.40. Estimarea riscului de re-excizie



Rezultatul estetic post tratament conservator

Rezultatul estetic post tratament conservator a fost apreciat de pacientele din faza II ca fiind 53,03% rezultat foarte bun, 34,85% rezultat bun, 9,09% rezultat satisfăcător și 3,03% rezultat nesatisfăcător, spre deosebire de pacientele din faza I care au apreciat rezultatul estetic 43,7% rezultat foarte bun, 28,15% rezultat bun, 16,29% rezultat satisfăcător și 11,86% rezultat nesatisfăcător.

În ceea ce privește satisfacția față de rezultatul estetic, Testul Mann Whitney U demonstrează (Asymptotic. Sig.< 0,05) că există suficiente dovezi pentru a respinge ipoteza nulă potrivit căreia distribuția variabilei este aceeași în cele două loturi. Astfel, lotul 2 are un rang mediu mai mare decât lotul 1, ceea ce presupune că în lotul 2 gradul de satisfacție față de rezultatul estetic a fost mai mare, *această diferență fiind semnificativă din punct de vedere statistic.*



Total N	201
Mann-Whitney U	5,181.500
Wilcoxon W	7,392.500
Test Statistic	5,181.500
Standard Error	360.475
Standardized Test Statistic	2.015
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.044

Figura 5.53. Testarea independenței distribuției variabilei Satisfacție față de rezultatul estetic

## DISCUȚII

Rezultatele obținute în faza I a acestui studiu au confirmat efectul benefic din punct de vedere oncologic al tratamentului sistemic neoadjuvant.

Am urmărit răspunsul la tratamentul sistemic neoadjuvant, în funcție de tipul imunohistochimic și stadiul bolii.

Am observat că rata de răspuns la tratament sistemic neoadjuvant a fost cea mai mare în cazul pacientelor cu cancer mamar în stadii mai puțin avansate, cu tip imunohistochimic mai agresiv (triplu negativ și Her2 pozitiv).

Rata de răspuns complet imagistic, indiferent de tipul imunohistochimic, a fost mai mare decât rata de răspuns complet histopatologic (37,61% vs. 33%). Asta înseamnă că, după tratament sistemic neoadjuvant, nu trebuie să existe răspuns histopatologic complet ci este suficient ca răspunsul să fie imagistic complet pentru a crea dificultăți privind managementul chirurgical.

În cazul răspunsului imagistic complet au apărut dificultăți privind indicația și efectuarea intervenției chirurgicale la nivelul sânului. Răspunsul imagistic complet la fel ca și răspunsul histopatologic complet a fost mai frecvent la pacientele cu stadii mai puțin avansate și tip imunohistochimic triplu negativ și Her2 pozitiv.

În faza I a studiului 68% din intervențiile chirurgicale au fost mastectomii.

La nivelul ganglionilor s-a efectuat biopsie de ganglioni santinelă la cazurile care erau N0 înainte de tratamentul sistemic neoadjuvant, dar la majoritatea N1 chiar dacă au avut răspuns complet clinic și imagistic s-a efectuat limfadenectomie axilară.

Rata de reintervenții pentru margini sau recupe pozitive la examenul histopatologic la parafină a fost 7,3%.

Am urmărit rezultatul estetic postoperator după tratament conservator sau chirurgie oncoplastică. Aprecierea rezultatului estetic poate fi din punctul de vedere al pacientei, din punctul de vedere al medicului operator sau din punctul de vedere a unei terțe persoane. Am ales evaluarea gradului de apreciere a rezultatului estetic din punctul de vedere al pacientei considerând că opinia ei este cea mai importantă.

Procentele au fost: 43,7% rezultat foarte bun, 26,67% rezultat bun, 15,55% rezultat satisfăcător și 14,08% rezultat nesatisfăcător.

Probabil că aceste rezultate nesatisfăcătoare sunt din cauza faptului că au fost efectuate excizii mamare largi pentru a fi siguri că a fost extirpată zona care era afectată oncologic. Chiar și așa au fost necesare reintervenții pentru excizii suplimentare care au deteriorat rezultatul estetic. În plus deformarea după limfadenectomie axilară a fost detrimentală pentru rezultatul estetic.

În literatură evaluarea rezultatului estetic post tratament conservator mamar după tratament sistemic neoadjuvant este: 55% excelent, 25% bun, 15% satisfăcător și 10% nesatisfăcător [3].

Rata mare de mastectomii (unele efectuate chiar dacă răspunsul la tratament a fost complet), limfadenectomii axilare (chiar și în situația în care adenopatiile axilare au dispărut), rata mare de re-excizii, un procent mai mare decât ne-am fi dorit de rezultat estetic nesatisfăcător și dorința de a îmbunătăți aceste rezultate sunt motivele pentru care am elaborat și implementat un protocol de management chirurgical care face subiectul cercetării din faza II.

Protocolul a încercat să se adreseze problemelor pe care le-am observat în analiza pacienților din faza I când am constatat că efectul benefic al tratamentului neoadjuvant și anume răspunsul la tratament cu micșorarea până la dispariție a tumorii mamare și a adenopatiilor axilare face mai dificilă indicația și tehnica chirurgicală. Acest răspuns nu a fost însoțit de cele mai multe ori de scăderea amplitudinii intervenției chirurgicale mamare și axilare și nici de îmbunătățirea aspectului estetic.

Protocolul pe care l-am elaborat și implementat are ca scop îmbunătățirea managementului chirurgical la pacientele tratate sistemic neoadjuvant. Am dorit să elaborăm un protocol de acțiune proactivă, în care să fim pregătiți pentru ca răspunsul să nu ne ia prin surprindere, prin adaptarea indicației și tehnicii chirurgicale la situația locală după terminarea tratamentului sistemic preoperator și astfel pacienta să beneficieze și din punct de vedere al intervenției chirurgicale de răspunsul la tratament sistemic neoadjuvant.

Cele mai importante elemente ale protocolului au fost: marcarea preoperatorie cu reper radio-opac a tumorilor și adenopatiilor axilare confirmate histopatologic, localizarea preoperatorie a reperului radio-opac și implementarea tehnicii de identificare și biopsie a ganglionului sentinela și la pacientele cu invazie ganglionară care au răspuns la tratament.

Toate aceste măsuri au fost propuse pentru o chirurgie sigură și selectivă. În plus acest tip de chirurgie a dus la obținerea unor rezultate estetice mai bune.

Din rezultatele obtinute in faza I am considerat ca trebuie plasate repere radio-opace la pacientele in stadii putin avansate (stadiile II si IIIA) cu tipuri imunohistochimice agresive (triplu negativ, Her2 pozitiv) cu indicatie de tratament sistemic neoadjuvant.

Atunci cand s-a efectuat punctie biopsie si la nivelul axilei am incercat sa plasam reper radio-opac la nivelul adenopatiei confirmate histopatologic.

Nu la toate pacientele au fost plasate repere radio-opace pentru ca unele au refuzat punctia axilara, iar in alte cazuri pozitia adenopatiei a facut riscante astfel de manevre.

Marcarea înainte a tratamentului neoadjuvant a tumorilor cu reper radio-opac a permis rezeccii mamare țintite, ghidate de localizarea preoperatorie. Identificarea relicvatului tumoral și a patului tumoral marcat a fost posibilă în toate cazurile.

Un rol important în efectuarea corectă a tratamentului chirurgical conservator îl are localizarea preoperatorie a relicvatului tumoral și a reperelor radio-opace. Cu atât mai mult este importantă această marcarea în tehnicile de chirurgie oncoplastică în care inciziile nu sunt neapărat la nivelul cadranelor în care își are sediul tumora.

Aceste tehnici permit atât excizia sigură a tumorii, relicvatului tumoral sau a patului tumoral (în funcție de răspuns) cât și obținerea unui rezultat estetic bun postoperator. În cazul macromastiei și ptozei mamare aspectul estetic al sânilor poate să fie mai frumos decât cel preoperator.

Localizarea preoperatorie este foarte utilă chiar și în cazurile în care se efectuează mastectomie, mai ales când este utilizat un tip de mastectomie subcutanată cu conservarea tegumentelor care are ca scop reconstrucția mamară imediată. În aceste situații știind cu exactitate unde este patul tumoral putem exciza recupe circumferențiale pentru a avea un examen histopatologic intraoperator. Sigur, examenul histopatologic extemporaneu are limite, dar prin examinarea intraoperatorie am redus rata de reintervenții pentru margini pozitive.

Cea mai utilizată metodă de localizare preoperatorie, atunci când răspunsul clinic și chiar și imagistic este complet, este plasarea unui mandren metalic (harpon).

Există mai multe opțiuni pentru efectuarea localizării preoperatorii. Acestea includ plasarea percutană în interiorul sau adiacent leziunii de semințe magnetice („Magnetic Ocult Lesion Localisation”), de semințe radioactive („Radioactive seed localisation”), injectarea de traser radioactiv („Radioguided Ocult Lesion Localisation”) sau marcajul cu carbon (pudră de cărbune) [4].

Piesa operatorie se trimite în timpul intervenției chirurgicale la serviciul de radiologie pentru a se efectua radiografia acesteia astfel încât să existe confirmarea rezecției corecte. Ulterior se poate efectua examen histopatologic intraoperator al marginilor piesei de rezecție sau a recupelor circumferențiale. Examinarea histopatologică intraoperatorie a marginilor de rezecție sau a recupelor circumferențiale, care are limite pentru că acuratețea examenului histopatologic la parafină este superioară, permite reducerea numărului de reintervenții.

În acest fel chirurgia mamară este sigură și selectivă. Chirurgia modernă a sânului depășește dimensiunea senzorială cu ajutorul acestor tehnici care reprezintă un fel de realitate augmentată.

Prin utilizarea acestui protocol am obținut o diferență semnificativă între pacientele tratate în faza I și pacientele tratate în faza II în ceea ce privește rata de conservare a sânului. În cazul subtipurii molecular triplu negativ rata de conservare a sânului a fost 63,4% în lotul din faza II vs. 46,9% în lotul din faza I, iar în cazul subtipurii molecular Her2 pozitiv rata a fost 64,5% în lotul din faza II vs. 53,9% în lotul din faza I.

În cazul chirurgiei oncoplastice rearanjarea țesutului mamar face dificilă pentru medicul radioterapeut localizarea zonei pe care trebuie aplicată supraimpresia („boost”) [5]. Marcarea marginilor de rezecție cu repere înainte de refacerea plastică a sânului este esențială pentru delimitarea corectă a câmpului pentru radioterapie postoperator [6].

Implementarea protocolului a permis utilizarea mai frecventă a tehnicilor de chirurgie oncoplastică (triplu negativ: 34,1% în lotul din faza II vs. 23,9% în lotul din faza I; Her2 pozitiv: 33,9% în lotul din faza II vs. 12,5% în lotul din faza I).

În al doilea rând rigurozitatea în toate etapele protocolului a avut impact benefic și asupra ratei de re-excizii pentru margini sau recupe pozitive. În loturile comparative din faza I și faza II diferența este semnificativă de 5%.

O altă componentă a chirurgiei cancerului mamar este reprezentată de chirurgia ganglionilor regionali. Cum drenajul limfatic principal al sânului se face către axilă, chirurgia axilară se asociază de cele mai multe ori chirurgiei sânului în patologia oncologică.

Chirurgia axilară are un dublu scop: curativ, de control local al bolii și de obținerea de informații prognostice și predictive.

Amploarea și tehnicile chirurgiei axilare au evoluat constant. Dacă inițial chirurgia axilară era reprezentată de o limfadenectomie cât mai completă și mai minuțioasă ea a devenit din ce în ce mai selectivă.

Etapele de bază ale chirurgiei axilare au fost: introducerea tehnicii de identificare și biopsie a ganglionilor santinelă, ACOSOG Z011, introducerea tehnicii de identificare și biopsie a ganglionilor santinelă după tratament neoadjuvant și la pacientele care erau cN0 și apoi și la cele care aveau invazie ganglionară la momentul diagnosticului, dar răspuns favorabil la tratament.

Deci limfadenectomia axilară este în prezent indicată numai în cazurile în care există invazie ganglionară importantă (>3 ganglioni invadați), în situațiile în care chirurgia este de primă intenție sau în cazurile de boală ganglionară reziduală după tratament neoadjuvant.

Identificarea și biopsia ganglionului sau a ganglionilor santinelă reprezintă „gold standardul” în chirurgia axilară și este o metodă precisă de evaluare a statusului limfoganglionilor axilari.

Identificarea și biopsia de ganglion santinelă după tratament neoadjuvant este o alternativă validă pentru limfadenectomia axilară cu o rată de rezultat fals-negativ acceptabilă [7-10].

Ghidul NCCN recomandă folosirea tehnicii de identificare și biopsie a ganglionilor santinelă în cazul pacientelor cu cancer mamar și invazie ganglionară, care după tratamentul sistemic neoadjuvant au răspuns clinic și imagistic complet la nivelul axilei, pentru a evita limfadenectomia axilară [11].

În faza II a studiului am extins indicația de utilizare a tehnicii de identificare și biopsie a ganglionului/ganglionilor santinelă și în cazul pacientelor cu invazie ganglionară confirmată histopatologic preterapeutic, care a avut răspuns clinic și imagistic complet după tratament sistemic neoadjuvant.

Identificarea și biopsia de ganglion santinelă s-a realizat în 68% din cazurile cu paciente cu subtip molecular triplu negativ și 71% din cazurile de paciente Her2 pozitiv, faza II.

În faza II a studiului rezultatul estetic a fost apreciat că fiind semnificativ mai bun decât înainte de implementarea protocolului. Procentele au fost: 87,88% rezultat bun și foarte bun față de 71,85%.

Implementarea acestui protocol de management chirurgical a dus la o operație mai sigură din punct de vedere oncologic, selectivă și frumoasă.

O chirurgie mai sigură pentru că există certitudinea că relicvatul sau patul tumoral a fost excizat, selectivă deoarece pentru a obține acest deziderant nu este nevoie de rezecții largi și frumoasă pentru că o consecință acestui protocol este un rezultat estetic mai bun.

## CONCLUZII

Chirurgia cancerului mamar după tratament neoadjuvant reprezintă o provocare deoarece răspunsul la tratament face de multe ori ca indicația și tehnica chirurgicală să fie mai dificile. Și cum răspunsul complet se obține din ce în ce mai frecvent această tema este de actualitate.

Contribuția mea personală a fost de a elabora și implementa un protocol de management chirurgical al pacientelor cu cancer mamar tratate sistemic neoadjuvant cu stadii puțin avansate (stadiile II și IIIA) și tip imunohistochimic mai agresiv (triplu negativ și Her2 pozitiv).

Acest protocol a constat în:

- marcarea preterapeutică a tumorii și dacă este cazul a adenopatiei axilare confirmate histopatologic
- urmărirea clinică și imagistică (ecografie mamară, mamografie și IRM mamar) a răspunsului la tratament
- stabilirea indicației și tehnicii chirurgicale după terminarea tratamentului neoadjuvant
- localizarea preoperatorie a reperului radio-opac de la nivelul sânului și dacă este cazul de la nivelul axilei
- radiografia piesei operatorii pentru confirmarea exciziei corecte
- evaluarea intraoperatorie a marginilor de rezecție și a recupelor circumferențiale prin examen histopatologic extemporaneu
- extinderea indicației de utilizare a tehnici și în cazul pacientelor cu invazie ganglionară confirmată histopatologic preterapeutic, care a avut răspuns clinic și imagistic complet după tratament sistemic neoadjuvant
- disecție axilară țintită – „targeted axillary dissection technique”
- examen extemporaneu al ganglionilor santinelă și a ganglionilor marcați preterapeutic
- marcarea intraoperatorie a patului tumoral pentru ghidarea radioterapiei postoperatorii

Utilizarea acestui protocol a permis creșterea semnificativă a ratei de conservare a sânului (63,4% vs. 46,9% în cazul subtipului molecular triplu negativ și 64,5% vs. 53,9% în cazul subtipului molecular Her2 pozitiv), extinderea indicației tehnicii de identificare și biopsie de ganglion/ganglioni santinelă (63% vs. 33,6% în cazul subtipului molecular triplu negativ și 71% vs. 39% în cazul subtipului molecular Her2 pozitiv) evitând astfel limfadenectomii axilare complete necesare.

Folosind acest protocol am îmbunătățit identificarea relicvatului tumoral sau a patului tumoral, ceea ce a permis o intervenție chirurgicală sigură din punct de vedere oncologic, reducând astfel rata de reintervenții de la 7,3% până la 1%.

Utilizarea protocolului a permis în același timp o chirurgie precisă, selectivă reducând volumul exciziei mamare, care alături de folosirea tehnicilor de chirurgie oncologică a determinat îmbunătățirea semnificativă a aspectului estetic postoperator. Rezultatele bune și foarte bune au crescut de la 71,85% la 87,88%.

Dezavantajele sunt reprezentate de costul acestor dispozitive medicale și a examenelor imagistice necesare pentru monitorizare în timpul tratamentului neoadjuvant.

Direcțiile în care trebuie să continue cercetarea sunt validarea în timp a rezultatelor obținute din punct de vedere oncologic și estetic și elaborarea unui ghid de bune practici chirurgicale la pacientele cu cancer mamar tratat neoadjuvant.



## BIBLIOGRAFIE

1. Giaquinto, A.N., et al., Breast Cancer Statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022.
2. Heil, J., et al., Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Annals of Oncology*, 2020. 31(1): p. 61-71.
3. el sayed, A., S. Gabr Attia, and M. Omar Mahmoud, Evaluation of conservative breast surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Al-Azhar International Medical Journal*, 2022. 3(6): p. 54-59.
4. Kapoor, M.M., M.M. Patel, and M.E. Scoggins, The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization. *Radiographics*, 2019. 39(7): p. 1886-1906.
5. Pezner, R.D., et al., Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery: localization of the tumor bed for the local boost. *Am J Clin Oncol*, 2013. 36(6): p. 535-539.
6. Network, N.C.C. Breast Cancer (Version 4.2022). 2022 [25/09/2022]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
7. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455–1461.
8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609–618
9. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskaï E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452445.

10. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, Rouzier R, Faure C, Paillocher N, Chauvet MP, Houvenaeghel G, Gutowski M, De Blay P, Verhaeghe JL, Barranger E, Lefebvre C, Ngo C, Ferron G, Palpacuer C, Campion L. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352. doi: 10.1007/s10549-018-5004-7. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343457.
11. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3342–3354.



## LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Blidaru A, Bordea CI, Ichim E, Houcheimi BE, Purge IM, **Noditi A**, Sterie I, Gherghe M, Radu M. Breast Cancer Surgery in Images. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Jul-Aug;112(4):486-493. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.486. PMID: 28862128.
2. **Noditi A**, Caragheorghe G, Stoleru S, Blidaru A, Bordea CI. Contralateral Prophylactic Mastectomy in Patients with Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):73-83. PMID: 33963696.
3. Stoleru L, Stoleru S, Gaspar B, **Noditi A**, Blidaru A. Use of a Tumor Bed Boost in the Radiotherapy after Oncoplastic Breast Conserving Surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):110-119. PMID: 33963701.
4. Voinea SC, Sandru A, Bordea CI, **Noditi A**, Borangic LP, Blidaru A. A Better Understanding of Axillary Lymph Node Dissection in the Era of Sentinel Lymph Node Biopsy. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2):162-169. doi: 10.21614/chirurgia.116.2.162. PMID: 33950811.
5. Jinga DC, Jinga MR, Miron A, **Noditi A**, Blidaru A. Pathological Response and Survival after Neoadjuvant Therapy for Her-2 Positive Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):91-97. PMID: 33963698.
6. Bordea C, Gherghe M, Capsa C, **Noditi A**, Ianovici C, Caragheorghe G, Blidaru A. Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer. The Validation Protocol. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2):178-185. doi: 10.21614/chirurgia.116.2.178. PMID: 33950813.
7. Radu M, Bordea C, **Noditi A**, Blidaru A. Assessment of Mastectomy Skin Flaps for Immediate Implant-Based Breast Reconstruction. *J Med Life*. 2018 Apr-Jun;11(2):137-145. PMID: 30140320; PMCID: PMC6101687.
8. Blidaru, A., Bordea, C.I., Radu, M., **Noditi, A.**, Iordache, I. (2021). Sentinel Lymph Node Biopsy Techniques. In: Rezai, M., Kocdor, M.A., Canturk, N.Z. (eds) *Breast Cancer Essentials*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73147-2\\_43](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73147-2_43)
9. Bordea M, El Bsati R, **Noditi A**, Bordea C. The role of physiotherapy treatment in arm lymphoedema associated with breast cancer. *Discobolul*, 60(4), 416-426. 2021. <https://doi.org/10.35189/dpeskj.2021.60.4.5>