

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

**FACTORI DE DECIZIE CHIRURGICALĂ PRIVIND
MANAGEMENTUL AXILEI ÎN CANCERUL DE SÂN**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ION DANIEL

Student-doctorand:

Rahim Al-Moushaly

BUCUREȘTI

2024

CUPRINS

1.INTRODUCERE	5
PARTEA GENERALĂ	6
2.EPIDEMIOLOGIA NEOPLASMULUI MAMAR	8
3.ANATOMIA ȘI EMBRIOLOGIA SÂNULUI.....	10
DEZVOLTAREA EMBRIOLOGICĂ.....	10
STRUCTURA ANATOMICĂ	11
ANATOMIA ONCOLOGICĂ ȘI CĂILE DE DISEMINARE ALE GLANDEI MAMARE	13
4.DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI PARACLINIC AL CANCERULUI MAMAR	16
ANAMNEZA.....	16
EXAMENUL CLINIC.....	17
DIAGNOSTICUL PARACLINIC.....	17
MARKERII TUMORALI.....	22
5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI DE SÂN.....	24
6. MANAGEMENTUL ACTUAL AL AXILEI ÎN CANCERUL DE SÂN	28
PARTE SPECIALĂ.....	34
7. INTRODUCERE	35
8. SCOP ȘI OBIECTIVE.....	36
9. METODOLOGIA STUDIULUI.....	37
LOTURI DE STUDIU	38
10. ANALIZĂ STATISTICĂ.....	39
11. NORME DE ETICĂ.....	39
12. REZULTATE	40
DATE DEMOGRAFICE.....	40

ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE.....	43
ANTECEDENTE PERSONALE FIZIOLOGICE.....	43
ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE	53
EXAMEN CLINIC	55
BIOLOGIC LA INTERNARE	56
INVESTIGAȚII IMAGISTICE	73
EVALUAREA FORMAȚIUNII TUMORALE PREOPERATOR	74
PROTOCOL OPERATOR	78
EXAMEN HISTOPATOLOGIC	81
EVOLUȚIE LA DISTANȚĂ	94
CORELAȚII	95
13.DISCUȚII	122
14. CONCLUZII.....	128
15. CONTRIBUȚIILE CERCETĂRII.....	129
16. LIMITĂRILE STUDIULUI	130
17. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE.....	131
18. LISTĂ FIGURI.....	132
19. LISTĂ TABELE.....	135
20. BIBLIOGRAFIE.....	139

LISTĂ CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. BREAST CANCER PROGNOSIS: A STUDY ON MORTALITY INDICATORS, **Rahim al Moushaly**, Dan Nicolae Păduraru, Octavian Andronic, Sorina Nechita, Alexandra Bolocan, Cosmin Palcau, Florentina Mușat, Daniel Ion, Chirurgia, Vol. 118, No. 5 ; 534-542, 2023

Articol original – din partea specială

<https://www.revistachirurgia.ro/breast-cancer-prognosis-a-study-on-mortality-indicators/>

2. SENTINEL NODE BIOPSY FOR PERSONALIZED BREAST CANCER MANAGEMENT; ADVANCES AND CONTROVERSIES, **Moushaly, Rahim Al**; Ion, Daniel; Andronic, Octavian; Socea, Bogdan; Palcau, Alexandru Cosmin; and Paduraru, Dan Nicolae, Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 10: Iss. 2, Article 8, 2023

Review – din partea generală

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol10/iss2/8/>

3. SENTINEL NODE BIOPSY POSITIVITY: IS AXILLARY DISSECTION ALWAYS NECESSARY? – A RETROSPECTIVE ANALYSIS, **Rahim al Moushaly**, Dan N. Păduraru, Octavian Andronic, Sorina Nechita, Alexandra Bolocan, Florica Șandru, Mihai C. Dumitrașcu, Daniel Ion, Romanian Journal of Military Medicine, Vol. CXXVII, No. 3, 2024

Articol original – din partea specială

<http://revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2024/01/RJMM-vol-CXXVII-nr-3-din-2024-part-8.pdf>

1. INTRODUCERE

Neoplazia mamară, este cea mai frecventă neoplazie la femei, reprezentând o problemă majoră de sănătate publică, cu 1384155 cazuri noi estimate la nivel mondial și aproape 459000 de decese asociate.

Cancerul glandei mamare continuă să fie o problemă de mare actualitate în oncologia mondială, prin frecvența sa în continuă creștere și prin gravitatea evoluției sale în fazele avansate ale bolii, extrem de frecvente în țara noastră.

Din perspectiva evoluției, cancerul de sân este foarte heterogen, unele tumori având o evoluție lentă cu prognostic excelent, în timp ce altele sunt tumori extrem de agresive local sau metastatic.

Conform Societății Americane a Cancerului, una din opt femei din Statele Unite va dezvolta cancer de sân în cursul vieții. Predicțiile cu privire la incidența mondială a cancerului de sân la femei, conturează ideea că incidența va ajunge la aproximativ 3,2 milioane de cazuri noi pe an, până în 2050. Aceste cifre reflectă amploarea incidenței cancerului de sân, efectul asupra femeilor din întreaga lume și nevoia permanentă și în același timp urgentă de a se lua măsuri în direcția prevenției și în același timp a managementului terapeutic corect.

Deși progresele tehnologice au făcut posibilă depistarea în stadii incipiente a neoplaziei mamare și dezvoltarea serviciilor medicale a făcut posibilă inițierea rapidă a terapiei corecte pentru a preveni progresul bolii către o stare metastatică, toate acestea conturând o evoluție optimistă a rezultatelor managementului acestei patologii, rămân încă câteva întrebări fără răspuns clar cu privire la mecanismele moleculare care stau la baza agravității anumitor forme anatomopatologice.

Studiile epidemiologice sugerează că abordarea problemelor socio-economice este extrem de importantă, astfel încât orice pacientă cu neoplasm mamar să aibă acces egal la îngrijiri medicale de la screening la tratament avansat și numai o astfel de acțiune decisivă poate ajuta la reducerea poverii mondiale a cancerului de sân.

În aceste condiții, considerăm că lucrarea de față trebuie să contureze cercetarea, subliniind ideea că studiul este desfășurat în România, având astfel în permanență în minte specificul social, economic, al planurilor de sănătate – diagnosticul tardiv, accesul dificil la laboratoare de anatomie patologică, la comisii oncologice, și în final la ceea ce înseamnă management terapeutic corect.

Epidemiologia Neoplasmului Mamar

Glanda mamară, supusă unor procese dinamice în diferite faze ale vieții femeii, este influențată de interacțiuni complexe între factori de creștere, citokine și hormoni, care reglează ciclul de viață celulară. Acești factori, esențiali pentru dezvoltarea fiziologică a celulelor mamare, sunt de asemenea prezenți în celulele tumorale mamare, jucând un rol crucial în oncogeneza mamară. Diseminarea metastazelor se realizează atât prin circulația venoasă, cât și prin sistemul limfatic, ceea ce subliniază importanța cunoașterii căilor de diseminare și a grupelor de ganglioni limfatici implicați pentru evaluarea clinică și prognosticul pacienților.

Tratamentul Chirurgical al Cancerului de Sân

Abordarea terapeutică a cancerului mamar necesită o strategie multidisciplinară, luând în considerare stadiul evolutiv al bolii, vârsta, statusul biologic al pacientului, prognosticul și tipul histopatologic al tumorii. Mastectomiile radicale, deși folosite istoric pentru controlul bolii, au fost în mare parte înlocuite de tratamentul conservator și biopsia ganglionului santinelă, acestea fiind preferate pentru impactul lor redus asupra calității vieții pacienților și pentru eficacitatea în controlul bolii. Tratamentul neoadjuvant este, de asemenea, o componentă cheie, permițând aplicarea tratamentului conservator prin reducerea volumului tumoral.

Managementul Actual al Axilei în Cancerul de Sân

Managementul axilar a suferit transformări semnificative, evoluând de la disecția limfoganglionară axilară completă la adoptarea biopsiei ganglionului santinelă ca standard de aur, datorită ratei reduse de morbiditate și impactului minim asupra calității vieții. Identificarea ganglionului santinelă se realizează prin tehnici avansate, incluzând utilizarea de coloranți vitali, trasori radioactivi și fluorescență cu indocianină, oferind o acuratețe înaltă în detecția metastazelor. Strategia terapeutică se adaptează în funcție de statusul ganglionului santinelă, reducând necesitatea intervențiilor chirurgicale invazive în cazuri selecte. De asemenea, managementul axilar la pacienții vârstnici este abordat cu prudență, stadializarea axilară devenind opțională atunci când nu influențează decizia terapeutică adjuvantă, evidențiind o tendință către individualizarea tratamentului și minimizarea intervențiilor.

Această evoluție spre o chirurgie minim invazivă și individualizată, în contextul unei colaborări multidisciplinare, marchează o schimbare de paradigmă în abordarea cancerului mamar, cu scopul de a optimiza rezultatele terapeutice și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

2. SCOP ȘI OBIECTIVE

Scopul lucrării este să analizeze evoluția pacientelor cu cancer de sân din perspectiva invaziei ganglionare axilare.

Obiectivul principal al cercetării este reprezentat de evaluarea caracteristicilor pacientelor cu neoplasm mamar în concordanță cu invazia ganglionară axilară.

În afara obiectivului principal al lucrării, am formulat următoarele obiective specifice de cercetare prin analiza complexă a unui lot de paciente diagnosticate cu cancer de sân:

1. Stabilirea lotului de cercetare cu identificarea și înregistrarea principalilor parametrii clinici, biologici, imagistici și histopatologici
2. Care sunt factorii de predicție ai invaziei axilare în cancerul de sân?
3. Pot fi identificați factori care să prevină limfadenectomia ne-necesară?
4. Evaluarea implicațiilor invaziei axilare asupra evoluției generale a bolii neoplazice mamare.

3. METODOLOGIA STUDIULUI

Pe baza scopului și obiectivelor cercetării au fost definit designul și metodologia cercetării, principalele caracteristici ale acestuia fiind: **Retrospectiv** – datele au fost colectate în perioada 1 noiembrie 2020 – 1 iunie 2022 pentru pacienți internate într-un interval de 8 ani - 1 ianuarie 2014 – 31 decembrie 2021, **Unicentric** – a inclus pacienți internate și operate în Clinica de Chirurgie Generală și Urgență III a Spitalului Universitar de Urgență București, **Descriptiv și corelațional Non-intervențional**.

Criterii de eligibilitate pentru includerea în lotul de studiu au fost: Diagnosticul de cancer mamar, Sex feminin, Stadiul IIA-IIIB, Tumora unica, exclus cele multifocale, bilaterale, Prezența tuturor datelor necesare, Vârsta > 18 ani, Managementul axilar prezent, Absența metastazelor la distanță (M0)

Loturi de studiu

Pe baza managementului și rezultatului histopatologic al evidării ganglionare, pacienții incluși în cercetare au fost grupați în 5 loturi de studiu după cum urmează:

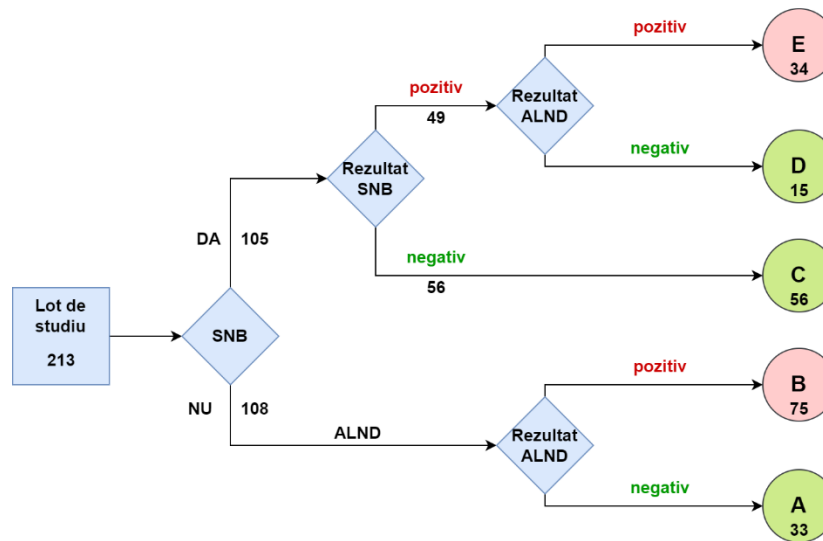


Figura nr. 1 - Descrierea loturilor de studiu

4. REZULTATE

Date demografice

Vârsta pacienților incluse în cercetare a prezentat variații în intervalul 23-89 ani, cu o valoare medie de 57,41 ani și o deviație standard de 13,49 ani. Distribuția cazurilor pune în evidență un număr maxim de cazuri în intervalul 50-60 de ani – 68 de cazuri, reprezentând 31,92%.

Din evaluarea comparativă a datelor statistice în raport cu lotul de studiu, observăm o valoare medie cu valoarea cea mai mică în cazul grupului C – $52,37 \pm 13.66$ ani, urmat de grupurile B și D, cu o media aproximativ egală în jurul valorii de 57.3 ani.

Evaluarea formațiunii tumorale preoperator

Evaluarea clinică și imagistică a formațiunilor tumorale a presupus o serie de caracteristici, dintre care prezentăm statistic localizarea formațiunii tumorale în raport cu cadranul și dimensiunea tumorală (mm).

Localizarea majoritară a formațiunilor tumorale a fost la nivelul cadranelor supero-extern – 113 cazuri, reprezentând 53,05%, iar cea mai rară localizare a fost în cadrul infero-intern – 19 cazuri, reprezentând 8,92% (Tabelul nr. XXXVIII și Figura nr. 36).

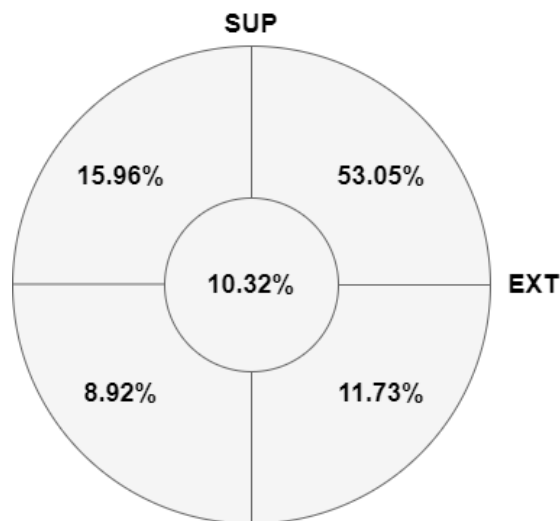


Figura nr. 2 - Distribuția cazurilor în raport cu localizarea formațiunii tumorale – reprezentare schematică

Figura nr. 37 și Tabelul nr. XXXIX pun în evidență o distribuție diferită a localizării formațiunilor tumorale în raport cu grupa de studiu, cu un număr maxim de cazuri cu localizare centrală la nivelul grupului A – 18,82%, cu localizare la nivelul cadranelor SE în grupul D – 80%, cu localizare la nivelul cadranelor SI în grupul C – 35,29%, cu localizare la nivelul cadranelor IE în grupul B – 40% iar cu localizare la nivelul cadranelor II în grupul A - 36,84%.

Dimensiunea formațiunii tumorale, evaluată preoperator imagistic și clinic, a variat între 1 și 69 mm cu o valoare mediană de 21 mm (Tabelul nr. XL). Distribuția cazurilor prezentat în Figura nr. 38, evidențiază reducerea cazurilor cu creșterea dimensiunii, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate la dimensiuni de sub 3 cm.

	Dimensiune				
	A	B	C	D	E
Valid	33	75	56	15	34
Missing	0	0	0	0	0
Mean	27.333	29.960	17.054	12.533	21.235
Median	25.000	29.000	11.000	12.000	18.000
Std. Deviation	16.224	14.833	13.548	11.154	14.078
Minimum	5.000	4.000	2.000	1.000	4.000
Maximum	61.000	69.000	65.000	47.000	58.000

Tabelul nr. I - Date statistice privind dimensiunea formațiunii tumorale în cele 5 grupuri (mm)

Protocol operator

Intervențiile utilizate în managementul chirurgical local al pacientelor incluse în cercetare a fost reprezentat de rezecția limitată – 99 de cazuri, reprezentând 46,47%, respective mastectomia – 114 cazuri, reprezentând 53,52% (Tabelul nr. XLII). Trebuie precizat faptul că studiul nostru a fost unul retrospectiv, deci nu a influențat în nici un fel alegerea tehnicii chirurgicale.

Tipul operatiei		GRUPA					Total
		A	B	C	D	E	
Rezecție limitată	Count	14.000	7.000	45.000	11.000	22.000	99.000
	% within row	14.141 %	7.071 %	45.455 %	11.111 %	22.222 %	100.000 %
	% within column	42.424 %	9.333 %	80.357 %	73.333 %	64.706 %	46.479 %

Tipul operatiei	GRUPA					Total	
	A	B	C	D	E		
Mastectomie	Count	19.000	68.000	11.000	4.000	12.000	114.000
	% within row	16.667 %	59.649 %	9.649 %	3.509 %	10.526 %	100.000 %
	% within column	57.576 %	90.667 %	19.643 %	26.667 %	35.294 %	53.521 %
Total	Count	33.000	75.000	56.000	15.000	34.000	213.000
	% within row	15.493 %	35.211 %	26.291 %	7.042 %	15.962 %	100.000 %
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Tabelul nr. II - Distribuția cazurilor în raport cu intervenția chirurgicală practică în cele 5 grupuri

Tehnica ganglionului santinelă a fost utilizată în 96 de cazuri, reprezentând 45,07, dintre care 40 de cazuri, reprezentând 41,67% au avut un rezultat histopatologic extemporaneu pozitiv fiind impusă limfadenectomia axilară (Tabelele nr. XLIV și XLV).

SNB_rez	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
0	56	58.333	58.333	58.333
1	40	41.667	41.667	100.000
Missing	0	0.000		
Total	96	100.000		

Tabelul nr. III - Distribuția cazurilor în raport cu rezultatul evaluării histopatologice a ganglionului santinelă

Limfadenectomia axilă a fost practică la un număr de 148 de cazuri, reprezentând 69,48% din total, în 56 dintre acestea, reprezentând 37,83%, fiind impusă de rezultatul histopatologic pozitiv al ganglionului santinelă la restul fiind realizată de primă intenție. Rezultatul limfadenectomiei fiind pozitiv în 100 de cazuri, reprezentând 46,94% (Tabelele nr. XLVI și XLVII).

Evoluție

Din perspectiva supraviețuirii la distanță, un număr de 42 de cazuri, reprezentând 19,71%. au decedat până la momentul colectării datelor studiului (Tabelul nr. LXI). Mortalitatea cea mai ridicată în fost înregistrată în cadrul grupului B – 23 de cazuri, reprezentând 30,66%, urmat de grupul E – 10 cazuri, reprezentând 29,41% (Tabelul nr. LXII).

GRUPA	DECES	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
A	0	29	87.879	87.879	87.879
	1	4	12.121	12.121	100.000
	Total	33	100.000		
B	0	52	69.333	69.333	69.333
	1	23	30.667	30.667	100.000
	Total	75	100.000		
C	0	53	94.643	94.643	94.643
	1	3	5.357	5.357	100.000
	Total	56	100.000		
D	0	13	86.667	86.667	86.667
	1	2	13.333	13.333	100.000
	Total	15	100.000		
E	0	24	70.588	70.588	70.588
	1	10	29.412	29.412	100.000
	Total	34	100.000		

Tabelul nr. IV - Distribuția pacienților în raport cu supraviețuirea la distanță în cele 5 grupuri

CORELAȚII

Analiza statistică corelativă am împărțit-o în 3 ipoteze de lucru care au vizat diferite comparații privind cele 5 grupuri de studiu, după cum urmează (Tabelul nr. LXIII):

Ipoteza 1 – Care sunt factorii de risc pentru diseminarea la nivelul ganglionilor limfatici axilari la paciențele cu cancer de sân? (BE vs. ACD)

Ipoteza 2 –Există elemente care să indice limitarea extensiei limfadenectomiei axilare la paciențele cu ganglion santinelă pozitiv? (D vs. E)

Ipoteza 3 – Care sunt elementele care au influențat mortalitatea?

	GRUPURI		TOTAL
IPOTEZA 1	ACD	BE	
Nr. Paciente	104	109	213
IPOTEZA 2	D	E	
Nr. Paciente	15	34	49
IPOTEZA 3	Evaluarea mortalității		
Nr. Paciente			213

Tabelul nr. V - Sinteza ipotezelor evaluate

Ipoteza 1

Prima ipoteza propusă analizează diferențele dintre pacientele din grupurile ACD versus pacientele din grupurile BE, cele două loturi rezultate fiind practice pacientele cu invazie axilară prezentă (dovedită histopatologic, N1 sau N2) – 109 cazuri, reprezentând 51,17%, respectiv pacientele fără invazie (ganglion santinelă negativ sau limfadenectomie negativă, N0) – 104 cazuri, reprezentând 48.82%.

Vârsta pacientelor din lotul cu invazie ganglionară axilară a fost mai mare cu 3,47 de ani comparativ cu lotul fără invazie, dar această observație a prezentat o semnificație statistică semnificativă – $p=0,06$ (Tabelul nr. LXIV și Figura nr. 53)

Dintre markerii tumorali analizați, antigenul carcinoembrionar și CA 15-3 au demonstrat o valoare medie sensibil mai mare în cazul pacientelor cu invazie axilară, cu o semnificație statistică moderată $p=0,046$, respectiv $p=0,028$ (Tabelul nr. LXV și Figura nr. 54).

Evaluarea cazurilor din perspectiva localizării formațiunii tumorale primare pune în evidență o preponderență a localizării în cadranele Supero-Extern și Infero-Extern în cazul pacientelor cu invazie ganglionară axilară, riscul calculat fiind de 4 de ori mai mare în cazul acestor localizări – $p<0.001$ (Figura nr. 55 și Tabelele LXVI și LXVII).

Dimensiunea tumorală a reprezentat un alt parametru care s-a corelat cu prezența invaziei axilare la pacientele incluse în cercetare, la aceste cazuri media diametrului maxim al tumorii a fost cu 3,66 mm mai mare, comparativ cu cele la care rezultatul histopatologic axilar a fost negativ (Tabelul nr. LXVIII și Figura nr. 56).

Din punct de vedere histopatologic, evaluarea imunohistochimică a pus în evidență faptul că prezența receptorilor estrogenici și progesteronici reprezintă factori de predicție pozitivi (OR:0,33 $p<0.001$, respectiv OR:0.53 $p=0.028$), iar prezența HER2 reprezintă un factor de predicție negativ (OR: 2,59 $p=0,003$) (Tabelele LXIX – LXXI).

În ceea ce privește încadrarea moleculară pe baza datelor imunohistochimice, subtipul Luminal A s-a corelat cu absența invaziei axilare (OR: 0,34 $p<0.001$), subtipurile HER2 și Triplu negativ cu prezența invaziei (OR: 6,2 $p<0.001$, respective OR: 2,69 $p=0.026$), pentru ca subtipul Luminal B să nu demonstreze o semnificație statistică semnificativă ($p=0,534$) (Tabelele LXXII – LXXV).

Ipoteza 2

A doua ipoteză ia în considerare pacientele la care s-a realizat tehnica ganglionului santinelă iar rezultatul a fost pozitiv. În această situație, studiile arată că până la 1/3 din cazuri prezintă un rezultat negativ al limfadenectomiei. În vederea evaluării factorilor de risc pentru pozitivitatea axilară am analizat comparativ lotul E – rezultat pozitiv al limfadenectomiei axilare (34 de cazuri) și lotul D – rezultat negativ al limfadenectomiei axilare (15 cazuri).

Vârsta pacientelor nu s-a corelat statistic cu prezența invaziei axilare la pacientele cu ganglion santinelă pozitiv, chiar dacă a existat o diferență a mediilor de 5,85 ani – $p=0,175$ (Tabelul nr. LXXVI și Figura nr. 57).

Valoarea indicelui de masă corporală calculat pentru cele două grupuri a prezentat o medie mai mare în cazul pacientelor cu prezența invaziei axilare, diferența fiind de 3,58 cu o semnificație statistică moderată – $p=0,05$ (Tabelul nr. LXXVII și Figura nr. 58).

Evaluarea valorilor analizelor biologice uzuale recoltate la internare în manieră comparativă evidențiază diferențe relativ mici între loturile aduse în discuție în cadrul acestei ipoteze, singurul parametru care a demonstrat o semnificație statistică moderată a fost numărul de leucocite – diferența mediilor de 1,44 cu $p=0,065$ (Tabelul nr. LXXVIII și Figura nr. 59). Markerii tumorali nu au prezentat diferențe cu semnificație statistică relevantă.

Localizarea formațiunii tumorale nu s-a corelat cu gradul sau extensia invaziei axilare, chiar dacă au existat diferențe în distribuția cazurilor în raport cu acest parametru, semnificația statistică nu a fost relevantă (Tabelele nr. LXXIX și LXXX).

Din punct de vedere al evaluării prezenței receptorilor hormoni în evaluarea imunohistochimică a pieselor de rezecție mamară, doar receptorii estrogenici au reprezentat un factor de risc ai invaziei axilare dincolo de ganglionul santinelă, riscul calculat fiind de 7.33 ori cu o semnificație statistică $p=0,005$ (Tabelele nr. LXXXII-LXXXIV).

Din perspectiva subtipurilor moleculare, încadrarea în Luminal A, Luminal B și Triplu negativ nu au prezentat corelație statistică cu prezența invaziei ganglionare axilare la pacienții cu ganglion santinelă pozitiv. În cazul subtipului HER2, riscul de a fi prezentă invazia ganglionară a fost de aproape 10 ori mai mare – $p=0,084$ (Tabelele nr. LXXXV – LXXXVIII).

Ipoteza 3

A treia ipoteză și-a propus să identifice care sunt elementele de prognostic negativ care să se asocieze cu mortalitate crescută. În continuare prezentăm succint doar parametrii care au putut demonstra o semnificație statistică moderată sau crescută.

Dintre analizele de laborator recoltate preoperator, valorile crescute ale markerilor tumorali ACE și CA 15-3 s-au corelat cu o mortalitate crescută, diferența mediilor pentru grupul pacientelor care au decedat față de cele în viață a fost de 1,25 ng/dl ($p=0,003$) respectiv 9,54 ($p=0,012$) (Tabelul nr. LXXXIX și Figura nr. 62).

Dimensiune formațiunilor tumorale a prezentat valori mai crescute în cazul pacientelor care au decedat până la momentul colectării datelor – $22,63 \pm 15,20$ mm față de $27,23 \pm 16,35$ mm, $p=0,085$ (Tabelul nr. XC și Figura nr. 63).

Invazia ganglionară a reprezentat un element ce a influențat semnificativ mortalitatea, în cazul stadiului N0 procentul fiind de 7,86% pentru ca în stadiul N3 să fie de 59,25% - $p<0.001$ (Tabelul nr. XCI).

Dintre elementele evaluării imunohistochemice luate în considerare în studiul nostru, prezența ER și PR au fost factori predictivi (OR: 0,12, $p<0.001$, respective OR: 0,27, $p<0.001$), iar prezența HER2 a reprezentat un factor ce a influențat negativ prognosticul (OR: 2,37, $p=0,02$) (Tabelele nr. XCII -XCIV).

Dintre cele 4 subtipuri moleculare în care au fost încadrate cazurile conform rezultatului histopatologic, Luminal A a reprezentat un factor de protecție (OR: 0,06, $p<0.01$) iar HER2 și Triplu negativ au reprezentat factori de risc (OR: 3,20, $p=0.007$, respective OR: 12,07, $p<0.001$), pentru ca Luminal B să nu prezinte semnificație statistică ($p=0,557$).

5. DISCUȚII

Lotul de studiu format din 213 paciente a fost divizat în cinci subgrupe pe baza rezultatelor biopsiei ganglionului sentinelă (SNB) și a disecției axilare a ganglionilor limfatici (ALND). Din cele 213 paciente, 105 au fost supuse SNB, iar dintre acestea, 49 au avut rezultate pozitive care au necesitat ulterior ALND. Acestea reprezintă Lotul E (34 de cazuri cu rezultate pozitive la ALND) și Lotul D (15 cazuri cu rezultate negative la ALND).

Rezultatele pozitive ale SNB au indicat o necesitate crescută pentru ALND. Interesant este faptul că, chiar și în cadrul lotului cu SNB negativ (Lotul C, 56 de cazuri), evoluția ulterioară a bolii și tratamentul nu au fost influențate negativ, sugerând că SNB poate fi un indicator fiabil pentru evitarea ALND ne-necesare. În contrast, 108 paciente nu au beneficiat de SNB inițial și au fost supuse direct ALND, dintre care 75 (Lotul B) au avut rezultate pozitive la ALND și 33 (Lotul A) au avut rezultate negative.

Un punct important de discutat este potențialul de a evita limfadenectomia ne-necesară. Observăm că un număr semnificativ de paciente din lotul cu SNB negativ (Lotul C) și din lotul cu ALND negativ (Lotul A) ar putea beneficia de abordări terapeutice mai puțin invazive.

Aceste descoperiri impun o analiză amănunțită a strategiilor de management pentru diferite grupe de vârstă. În particular, trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacientele mai tinere, cum sunt cele din grupul C, să beneficieze de un protocol diferit în ceea ce privește investigațiile pentru metastaze axilare comparativ cu cele mai vârstnice, din grupul E

Există dovezi în literatura de specialitate care sugerează că o menarhă timpurie poate crește riscul de cancer de sân. Începutul timpuriu al menstruației poate indica o expunere prelungită la hormoni sexuali feminini, care este un factor de risc cunoscut pentru dezvoltarea cancerului de sân. În cadrul studiului, vârsta medie pentru menarhă a fost de 12,95 ani, care se încadrează în intervalul normal, dar este apropiată de limita inferioară a acestuia, indicând necesitatea unei monitorizări atente a acestei cohorte în ceea ce privește riscul de cancer de sân.

În studiul nostru, prima ipoteză a investigat factorii de risc pentru diseminarea la nivelul ganglionilor limfatici axilari la pacientele cu cancer de sân, comparând grupurile ACD (104 paciente) și BE (109 paciente), totalizând 213 paciente. Discuția se axează pe identificarea variabilelor, cum ar fi dimensiunea tumorii, gradul histologic, statusul receptorilor hormonal și HER2, în răspândirea cancerului la ganglionii limfatici. Rezultatele ar putea reflecta literatura

actuală care sugerează că dimensiunea tumorii și gradul de invazie sunt printre cei mai importanți predictorii pentru metastazele ganglionare, ceea ce poate contribui la definirea unui profil de risc pentru pacientele respective.

A doua ipoteză a explorat posibilitatea limitării extensiei limfadenectomiei axilare la pacientele cu ganglion santinelă pozitiv, prin analiza a 49 de paciente din grupurile D (15 paciente) și E (34 paciente). Această analiză este deosebit de relevantă în contextul dezbaterilor din literatura de specialitate despre rolul limfadenectomiei axilare și potențiala morbiditate asociată cu procedurile extinse. Se discută posibilitatea de a adapta abordarea chirurgicală în funcție de caracteristicile tumorale, cum ar fi răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă.

Pentru a evalua elementele care au influențat mortalitatea, a treia ipoteză a inclus întregul eșantion de studiu de 213 de paciente. Aici, analiza a inclus o gamă largă de factori potențiali care pot influența supraviețuirea, de la vârsta pacientului, stadiul bolii, tipul tratamentului și comorbiditățile, până la factori socioeconomi și suportul social. Această parte a discuției subliniază necesitatea de a înțelege cum interacțiunea dintre factorii clinici și cei sociali contribuie la rezultatele în materie de sănătate și supraviețuire.

Prin urmare, studiul nostru își propune să contribuie la corpusul de cunoștințe existent, prin punerea în perspectivă a factorilor de risc pentru metastaze ganglionare, necesitatea și extinderea procedurilor chirurgicale în managementul cancerului de sân, și complexitatea influențelor asupra mortalității. În ciuda contribuțiilor sale, studiul recunoaște limitările sale, inclusiv mărimea eșantionului și particularitățile demografice, care pot afecta generalizabilitatea rezultatelor. Aceste descoperiri evidențiază importanța cercetărilor viitoare pentru a rafina înțelegerea și abordarea cancerului de sân.

Ipoteza noastră inițială a sugerat că prezența receptorilor hormoni estrogenici (ER) și progesteronici (PR) este un predictor pozitiv al răspunsului la tratament și al supraviețuirii în cancerul de sân, în timp ce suprareglementarea HER2 prevestește un prognostic defavorabil. Datele obținute în urma studiului nostru oferă o bază substanțială pentru această ipoteză, demonstrând o legătură semnificativă între prezența receptorilor hormoni și o probabilitate sporită de evoluție clinică favorabilă.

Constatările au arătat că pacienții cu expresie pozitivă a ER au un Odds Ratio ajustat (ORA) de 0,33 ($p < 0.001$), ceea ce indică o reducere de peste trei ori a riscului de progresie a bolii sau de deces în comparație cu pacienții ER-negativi. Această observație coroborează cu studiile

anterioare care au recunoscut receptorii ER ca fiind indicatori semnificativi ai unei evoluții clinice mai bune și au susținut eficacitatea terapiei endocrine în această populație de pacienți.

6. CONCLUZII

1.Managementul local al neoplasmului mamar vizează două componente esențiale: formațiunea tumorală mamară și controlul axilare. Deși managementul tumorilor este relativ bine definit, abordarea adenopatiei axilare continuă să genereze controverse în ceea ce privește indicațiile și extinderea intervenției, cu implicații semnificative asupra supraviețuirii și calității vieții pacienților.

2.Abordarea managementului axilar necesită o integrare comprehensivă a datelor provenite din investigații preoperatorii, incluzând evaluări clinice, imagistice, histopatologice, precum și informații epidemiologice relevante pentru cancerul de sân.

3.Dilemă principală în managementul axilei constă în evitarea overtreatment-ului și undertreatment-ului. Limfadenectomia axilară nejustificată, bazată chiar și pe rezultatele biopsiei de ganglion santinela (SLNB), persistă ca o problemă, sugerând nevoia de criterii suplimentare, precum evaluarea gradului de invazie ganglionară. Evitarea unei limfadenectomii axilare poate rezulta dintr-un SLNB negativ, fie real, fie datorită unei proceduri incorect efectuate, subliniind importanța însușirii și aplicării corecte a acestei tehnici.

4.Factorii de risc asociați cu diseminarea limfoganglionară în cadrul studiului au inclus: localizarea tumorii în cadranele externe ale sânelui, dimensiunea crescută a formațiunilor tumorale, prezența receptorilor de estrogen și subtipul molecular HER2 pozitiv.

5.Elementele prognostice indicative pentru o diseminare limfoganglionară extinsă la pacientele cu ganglion santinela pozitiv au fost identificate ca fiind valoarea leucocitelor, dimensiunea tumorii și statusul negativ al receptorilor de estrogen.

6.Factorii prognostici negativi asociați cu mortalitatea în cadrul studiului au fost extensia locală a tumorii, numărul ganglionilor afectați și lipsa receptorilor de estrogen și progesteron.

7.Implementarea tehnicii ganglionului santinela a fost considerată într-un moment dat ca fiind frontiera finală în managementul axilar, însă, ca și în alte cazuri, această metodă și-a dezvăluit limitele și dezavantajele în timp, necesitând o reevaluare. Prezentul studiu își propune să contribuie modest la această discuție. Deși SLNB rămâne un instrument fundamental, acesta nu este exclusiv sau absolut în deciziile terapeutice.

7. CONTRIBUȚIILE CERCETĂRII

Studiul aduce o serie de contribuții semnificative în domeniul managementului cancerului de sân, axându-se pe aspecte detaliate ale localizării tumorale, implicarea ganglionilor limfatici și implicațiile diferitelor abordări diagnostice și terapeutice.

Clarificări privind Managementul Axilar: Cercetarea oferă perspective asupra managementului neoplasmului mamar, subliniind componentele duale ale managementului: privind formațiunea tumorală și controlul axilar.

Abordare Comprehensivă în Management: Subliniază necesitatea integrării comprehensive a datelor provenite din investigații preoperatorii, incluzând evaluări clinice, imagistice, histopatologice și informații epidemiologice relevante, pentru a rafina strategiile de management pentru cancerul de sân.

Echilibrul între Overtreatment și Undertreatment: Studiul contribuie la dezbaterile privind evitarea overtreatment-ului și undertreatment-ului în managementul axilar. Sugerând necesitatea unor criterii suplimentare, cum ar fi evaluarea gradului de invazie ganglionară, pentru a ghida eficient procesul decizional.

Identificarea Factorilor de Risc: Cercetarea identifică factorii de risc și protecție asociați cu diseminarea limfогanglionară/

Factori Prognostici Negativi Asociați cu Mortalitatea: Evidențiază extensia locală a tumorii, numărul ganglionilor afectați și lipsa receptorilor de estrogen și progesteron ca factori prognostici negativi asociați cu mortalitatea în cadrul studiului.

Reevaluarea Tehnicii Ganglionului Santinelă: Studiul contribuie la discuția continuă privind rolul tehnicii ganglionului santinelă în managementul axilar. Recunoaște limitele și dezavantajele dezvăluite în timp, pledează pentru o reevaluare și o viziune echilibrată asupra aplicării acestora în deciziile terapeutice.

Prin abordarea acestor aspecte, studiul își propune să rafineze înțelegerea și abordarea managementului cancerului de sân, accentuând importanța strategiilor personalizate bazate pe profilurile de risc individuale și rezultatele diagnostice. Recunoaște complexitatea cancerului de sân ca o boală multifacetală, necesitând cercetări continue și adaptarea practicilor de management.

8. LIMITĂRILE STUDIULUI

Deși cercetarea noastră aduce contribuții actuale în domeniul managementului cancerului de sân, este important să recunoaștem și anumite limitări care pot influența interpretarea și scalarea rezultatelor:

Număr Mic de Paciente: Una dintre limitările semnificative ale studiului este reprezentată de numărul relativ mic de paciente incluse. Această restricție limitează puterea statistică a analizei și poate afecta capacitatea de a extrapola rezultatele la populația generală.

Evaluarea Mortalității pe Termen Lung: O altă limitare importantă este imposibilitatea de a evalua mortalitatea la 5 ani pentru toate cazurile, datorită includerii pacienților până la un an înaintea efectuării statisticii. Această restricție afectează capacitatea de a evalua supraviețuirea pe termen lung și eficacitatea diferitelor abordări terapeutice.

Diversitatea Demografică și Factorii Socioeconomici: Studiul nu a abordat în profunzime impactul diversității demografice și al factorilor socioeconomiici asupra managementului și rezultatelor cancerului de sân. Acești factori pot juca un rol semnificativ în accesul la îngrijire, aderența la tratament și, în cele din urmă, în prognosticul pacienților.

Necesitatea Continuării Cercetărilor: Studiul subliniază necesitatea continuării cercetărilor în acest domeniu pentru a confirma și extinde descoperirile actuale. Cercetări suplimentare cu eșantioane mai mari și metodologii variate sunt esențiale pentru a consolida înțelegerea factorilor de risc, a mecanismelor fiziopatologice și a optimizării strategiilor terapeutice.

Prin recunoașterea acestor limitări, ne propunem să încurajăm dezvoltarea unor studii viitoare care să abordeze aceste provocări, contribuind astfel la îmbunătățirea continuă a îngrijirii pacienților cu cancer de sân.

9. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Recunoașterea limitărilor prezentului studiu deschide calea către numeroase direcții promițătoare pentru cercetările viitoare, care ar putea contribui semnificativ la optimizarea managementului cancerului de sân. În continuare sunt propuse câteva dintre aceste direcții:

Studii cu Eșantioane Mai Mari: Pentru a consolida constatările actuale și a îmbunătăți scalarea rezultatelor, sunt necesare studii suplimentare cu eșantioane mai mari de pacienți. Aceasta ar permite o analiză mai detaliată a subgrupurilor de pacienți și a efectelor tratamentelor specifice.

Cercetare Longitudinală: Implementarea studiilor longitudinale care să urmărească pacienții pe termen lung ar furniza date valoroase privind supraviețuirea, recurența și efectele pe termen lung ale diferitelor abordări terapeutice.

Analiza Factorilor Socioeconomici: Este esențială efectuarea unor studii care să exploreze impactul factorilor socioeconomici și demografici asupra accesului la îngrijire, aderenței la tratament și rezultatelor clinice, pentru a identifica și a adresa disparitățile în îngrijirea cancerului de sân.

Evaluarea Impactului Diversității Biologice: Explorarea în profunzime a modului în care diversitatea biologică și moleculară a tumorilor mamare influențează răspunsul la tratament și prognosticul, pentru a personaliza și mai mult abordările terapeutice.

Tehnici Inovative în Diagnostic și Tratament: Cercetarea ar trebui să continue explorarea și evaluarea tehnicilor inovative în diagnosticul și tratamentul cancerului de sân, inclusiv terapii țintite, imunoterapie și utilizarea tehnologiilor emergente, cum ar fi inteligența artificială, în predicția evoluției bolii și a răspunsului la tratament.

Impactul Factorilor de Stil de Viață: Studii care să investigheze în detaliu impactul factorilor de stil de viață, cum ar fi alimentația, activitatea fizică și expunerea la factori de mediu, asupra riscului de dezvoltare și progresia cancerului de sân.

Optimizarea Strategiilor de Screening: Dezvoltarea și evaluarea unor strategii de screening mai eficiente și personalizate, bazate pe riscul individual și caracteristicile biologice ale tumorii, pentru a îmbunătăți detectarea precoce și a reduce incidența stadiilor avansate ale bolii.

10.BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] W. H. O. (WHO), “Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019,” *World Heal. Organ.*, 2020.
- [3] R. Verma, R. L. Bowen, S. E. Slater, F. Mihaimed, and J. L. Jones, “Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer,” *Br. Med. Bull.*, vol. 103, no. 1, pp. 129–145, Sep. 2012, doi: 10.1093/bmb/lds018.
- [4] R. Sharma, “Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016,” *Breast Cancer*, vol. 26, no. 4, pp. 428–445, 2019, doi: 10.1007/s12282-018-00941-4.
- [10] J. A. Sathwara, G. Balasubramaniam, S. C. Bobdey, A. Jain, and S. Saoba, “Sociodemographic Factors and Late-stage Diagnosis of Breast Cancer in India: A Hospital-based Study,” *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, vol. 38, no. 3, pp. 277–281, 2017, doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_15_16.
- [11] T. V. N. P. M. P. Ds. Frcep. M. G. T. Ms. P.- Keith L. Moore BA MSc PhD DSc FIAC FRSM FAAA, *Developing Human- Clinically Oriented Embryolog*, 2016th ed. 2016.
- [12] N. Angelescu, *Tratat de Patologie Chirurgicală vol. 2*. 2003.
- [25] G. Mariscotti *et al.*, “Accuracy of Mammography , Digital Breast Tomosynthesis , Ultrasound and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer,” vol. 1226, no. January 2012, pp. 1219–1225, 2014.
- [26] M. Løberg, M. L. Lousdal, M. Bretthauer, and M. Kalager, “Benefits and harms of mammography screening,” *Breast Cancer Res.*, vol. 17, no. 1, p. 63, 2015, doi: 10.1186/s13058-015-0525-z.
- [27] D. A. Spak, J. S. Plaxco, L. Santiago, M. J. Dryden, and B. E. Dogan, “BI-RADS® fifth edition: A summary of changes,” *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 98, no. 3, pp. 179–190, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>.
- [28] D. Nagwa, “Mammography in Breast Cancer: Background, X-ray Mammography, Ultrasound.” <https://emedicine.medscape.com/article/346529-overview>.

- [29] S. M. Friedewald *et al.*, “Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography.,” *JAMA*, vol. 311, no. 24, pp. 2499–2507, Jun. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.6095.
- [32] N. Rowlinson and D. Alderson, Eds., *SURGERY: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT*, 4th ed. WILEY-BLACKWELL, 2009.
- [33] S. Gokhale, “Ultrasound characterization of breast masses,” *Indian J. Radiol. Imaging*, vol. 19, no. 3, pp. 242–247, 2009, doi: 10.4103/0971-3026.54878.
- [34] R. L. Birdwell, “US of Breast Masses Categorized as BI-RADS Review of Factors Influencing Clinical,” 2010.
- [47] M. Plesca, C. Bordea, B. El Houcheimi, E. Ichim, and A. Blidaru, “Evolution of radical mastectomy for breast cancer,” *J. Med. Life*, vol. 9, no. 2, pp. 183–186, 2016, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453752>.
- [48] M. B. Traian Patrascu, *Manual de Chirurgie pentru rezidenti - vol. 1*. Bucuresti: Editura Universitara Carol Davila Bucuresti, 2021.
- [49] M. B. Mukesh, S. Duke, D. Parashar, G. Wishart, C. E. Coles, and C. Wilson, “The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: A practical tool for patient selection,” *Radiother. Oncol.*, vol. 110, no. 3, pp. 461–466, 2014, doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.024.
- [50] M. S. Moran *et al.*, “Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 88, no. 3, pp. 553–564, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.012>.
- [51] K. B. Clough, J. Cuminet, A. Fitoussi, C. Nos, and V. Mosseri, “Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction.,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 41, no. 5, pp. 471–481, Nov. 1998, doi: 10.1097/00000637-199811000-00004.
- [52] C. J. L. M. Catsman, M. A. Beek, A. C. Voogd, P. G. H. Mulder, and E. J. T. Luiten, “The COSMAM TRIAL a prospective cohort study of quality of life and cosmetic outcome in patients undergoing breast conserving surgery.,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 456, Apr. 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4368-8.
- [53] E. T. Ng *et al.*, “Comparing Quality of Life in Breast Cancer Patients Who Underwent Mastectomy Versus Breast-Conserving Surgery: A Meta-Analysis,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 24, p. 4970, Dec. 2019, doi: 10.3390/ijerph16244970.

- [54] M. Mujoomdar *et al.*, “Optimizing Health System Use of Medical.”
- [55] J. Liu, L. Huang, N. Wang, and P. Chen, “Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer.,” *J. Int. Med. Res.*, vol. 45, no. 2, pp. 514–524, Apr. 2017, doi: 10.1177/0300060516687149.
- [56] O. E. Nieweg *et al.*, “Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer,” *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 26, no. 1, pp. S11–S16, 1999, doi: 10.1007/s002590050572.
- [57] G. Canavese *et al.*, “Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery.,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 74, no. 1, pp. 61–68, May 2000, doi: 10.1002/1096-9098(200005)74:1<61::aid-jso14>3.0.co;2-9.
- [61] J. Lin, L.-S. Lin, D.-R. Chen, K.-J. Lin, Y.-F. Wang, and Y.-J. Chang, “Indocyanine green fluorescence method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer.,” *Asian J. Surg.*, vol. 43, no. 12, pp. 1149–1153, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.asjsur.2020.02.003.
- [62] P. Gimbergues *et al.*, “Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 5, pp. 1316–1321, May 2008, doi: 10.1245/s10434-007-9759-z.
- [63] T. Kinoshita, M. Takasugi, E. Iwamoto, S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, and S. Terui, “Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy.,” *Am. J. Surg.*, vol. 191, no. 2, pp. 225–229, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.06.049.
- [65] U. Veronesi *et al.*, “Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study.,” *Ann. Surg.*, vol. 251, no. 4, pp. 595–600, Apr. 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.
- [66] D. N. Krag *et al.*, “Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.,” *Lancet. Oncol.*, vol. 11, no. 10, pp. 927–933, Oct. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [71] O. D. Gentilini, “A Randomized Trial Comparing Sentinel Lymph Node Biopsy Vs no Axillary Surgical Staging in Patients With Small Breast Cancer and a Negative Preoperative Axillary Assessment (IEO S637/311).” [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02167490>.