

**ROMÂNIA**

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

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**MEDICINĂ**

**OPȚIUNILE TERAPEUTICE CHIRURGICALE LA  
PACIENTELE DIAGNOSTICATE CU NEOPLASM MAMAR  
ȘI EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII POSTTRATAMENT**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. PELTECU GHEORGHE**

**Doctorand:**

**MUSTAȚĂ LAURA-MIHAELA**

**București**

**2024**

# CUPRINS

Introducere.....	9
I Partea generală .....	14
1 Capitolul 1: Epidemiologia Cancerului de Sân .....	15
1.1 Incidența și prevalența globală și națională .....	15
1.2 Rate de incidență funcție de vârstă, varietăți etnice/ rasiale .....	23
1.3 Factori socioeconomiци .....	27
1.4 Factorii de risc și cauzele cancerului de sân .....	28
2 Capitolul 2: Biologia și Patologia Cancerului de Sân .....	31
2.1 Anatomia și fiziologia sânului și a axilei .....	31
2.2 Tipuri de cancer de sân. Anatomie patologică.....	33
2.3 Aspecte moleculare și genetice .....	38
3 Capitolul 3: Diagnosticul și tratamentul cancerului de Sân .....	40
3.1 Tehnici de screening (ex: mamografie, ecografie, RMN) .....	40
3.2 Metode de diagnostic (ex: biopsie, analiza histopatologică) .....	41
3.3 Stadializarea cancerului de sân .....	42
3.4 Markeri biologici și teste genetice.....	45
3.5 Tratament chirurgical al cancerului de sân .....	46
3.6 Tratament sistemic al cancerului de sân .....	49
3.7 Radioterapia .....	50
4 Capitolul 4. Diagnostice rare în patologia mamară.....	52
4.1 Cancerul de sân în sarcină .....	52
4.2 Boala Rosai-Dorfman localizare mamară .....	52
4.3 Limfomul anaplastic cu celule gigant asociat implanturilor mamare (BIA-ALCL) .....	54
4.4 Tumora Phyllodes .....	55
5 Capitolul 5: Managementul și Supraviețuirea Cancerului de Sân .....	58
5.1 Factori prognostici .....	58
5.2 Reabilitarea și calitatea vieții după tratament .....	58

5.3	Recidiva și strategiile de prevenire .....	60
5.4	Implicații Psiho-Sociale și Economice ale Cancerului de Sân .....	61
5.4.1	Impactul psiho-social și economic al cancerului de sân .....	62
5.4.2	Asistența medicală și politicile de sănătate .....	63
5.4.3	Rolul educației și al conștientizării publice .....	64
6	Capitolul 6: Concluzii și Recomandări .....	64
6.1	Rezumatul principalelor descoperiri .....	64
6.2	Recomandări pentru cercetări viitoare .....	64
6.3	Implicații pentru practica clinică și politicile de sănătate .....	65
<b>II Partea specială .....</b>		<b>67</b>
7.	Introducere .....	68
8.	Scop .....	69
9.	Obiective .....	70
10.	Material și metodă .....	71
10.1	STUDIUL 1: Evaluarea calității vieții pacienților diagnosticate cu cancer de sân și impactul testării genetice la paciențele diagnosticate cu cancer de sân.....	72
10.2	STUDIUL 2 Patologia mamară rară și implicațiile ei în practica curentă .....	153
11.	Concluzii. Noutatea cercetării. Limitele cercetării. Noi direcții și contribuții personale .....	183
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>		<b>193</b>

## **Introducere. Importanța problemei. Ipoteze. Scop si obiective.**

Cancerul mamar reprezintă cel mai frecvent tip de cancer în rândul populației de sex feminin din întreaga lume. Având o rată a mortalității crescută mai ales în țările în curs de dezvoltare, acest fapt face ca acest diagnostic să constituie o problemă de sănătate publică și să fie în permanență în atenția profesioniștilor din domeniul medical.

În ultimii ani a existat un interes al specialiștilor în domeniul medical nu numai în ceea ce privește îmbunătățirea și eficientizarea diagnosticului și tratamentului cancerului de sân, dar și **implicațiile sociale și emoționale derivate dintr-un astfel de diagnostic**. Se cunoaște faptul că diagnosticul de cancer mamar poate avea atât consecințe importante asupra sănătății, ajungând până la riscul vital, dar este o boală pentru care există multiple tratamente ce și-au dovedit eficiența de-a lungul timpului. De aceea, faptul că poate să impacteze și aspecte psiho-sociale într-o măsură importantă reprezintă o preocupare actuală și mult studiată în acest domeniu. Consecințele psiho-emoționale au dovedit că există de asemenea un impact atât asupra mediului familial, social, dar și cultural în egală măsură.

Scopul tezei de față este acela de a identifica mecanismele medicale și psihologice implicate în diagnosticul și tratamentul cancerului mamar în Spitalul Clinic Filantropia București și Spitalul Universitar Nuffield din Oxford, UK. Studiul își propune să evalueze modul în care este afectată calitatea vieții și care sunt cele mai importante aspecte psiho-emoționale și sociale ce reies în urma unui astfel de diagnostic în cele două țări. De asemenea, existența unor tipuri rare de cancer de sân pentru care protocoalele standard nu se aplică întocmai, a creat un interes special în dezvoltarea acestei lucrări. Deși progresele recente în tehnologia medicală și înțelegerea biologiei cancerului mamar au dus la îmbunătățirea rezultatelor pentru multe dintre paciente, crescând nu doar rata de supraviețuire, ci și creșterea calității vieții, există în continuare încă multe provocări în acest domeniu.

Calitatea vieții este un concept complex, polivalent, care include aspecte precum starea fizică, emoțională, socială și spirituală. În cazul cancerului de sân, aceste dimensiuni pot fi influențate de simptomele fizice ale bolii, de efectele secundare ale tratamentului și de impactul emoțional al diagnosticului. Pacientele care primesc un diagnostic de cancer de sân si beneficiază de o evaluare a calității vieții pe durata tratamentului si ulterior în perioada de

urmărire, ofera specialistilor în domeniu o imagine asupra impactului bolii, asupra vieții la toate nivelurile.

Evaluarea calității vieții și a impactului socio-emoțional al diagnosticului de cancer de sân devine astfel esențială pentru a oferi o îngrijire completă și orientată către nevoile pacienților, personalizată. Prin înțelegerea acestor aspecte, profesioniștii din domeniul sănătății pot dezvolta planuri de tratament care nu doar să combată boala, ci și să susțină pacientele în călătoria lor către recuperare și reintegrare în viața normală, în familie, la locul de muncă și nu în ultimul rând în societate.

Noutatea acestei teze constă în abordarea unor aspecte specifice ale cancerului de sân care sunt puțin înțelese în România sau insuficient cercetate. Acest studiu își propune să aducă o contribuție importantă în ceea ce privește **evaluarea calității vieții pacienților diagnosticate cu cancer mamar în România și aspectele psiho-emoționale care impactează viața pacienților cu cancer, într-o țară în care nu există politică națională de screening** pentru cancerul mamar. De asemenea, evaluarea calității vieții la pacientele cu cancer mamar a fost efectuată în cadrul unui audit intern și într-un centru de oncologie din Europa, în Spitalul Universitar Nuffield, Oxford, UK ca parte a unui studiu prospectiv ce a avut loc pe o perioadă de 8 ani. Mai mult decât atât, lucrarea de față își propune să expună și o evaluare a factorilor genetici implicați în tratamentul și prognosticul pacienților diagnosticați cu cancer mamar în Spitalul Filantropia, având în vedere că nu există un program de screening familial iar testarea genetică poate reprezenta un pivot important în strategia de tratament pentru cancerul de sân. De asemenea, am abordat și tema cancerelor rare de sân pentru care studiile mai au încă multe de relevat, cum este limfomul cu celule gigant asociat implantelor mamare sau tumorile Phyllodes maligne în sarcină și tratamentul cancerului mamar în sarcină, care nu se supun protocoalelor standard de tratament întotdeauna și pentru gestionarea cărora echipa multidisciplinară are un rol esențial.

Studiile efectuate privind pacienții din România sunt observaționale, transversale și retrospective, analizând pacientele diagnosticate cu cancer mamar care au fost incluse în programe de testare genetică în perioada ianuarie 2017 - decembrie 2022; de asemenea, s-au analizat calitatea vieții și impactul psihosocial al pacienților diagnosticați cu cancer mamar prin utilizarea chestionarelor standardizate anonimizate. Pacientele au fost recrutate din mai multe centre de oncologie din Romania în perioada ianuarie 2024 – martie 2024 atât în

mediul online cât și în Spitalul Clinic Filantropia. Studiul efectuat în cadrul Spitalului Universitar Nuffield Oxford, UK este un studiu prospectiv pe 8 ani în care s-au evaluat pacienții cu cancer de sân ce au beneficiat de intervenție chirurgicală conservatoare cu reconstrucție mamară parțială utilizând lambou al arterei perforante toracice laterale. Nu în ultimul rând, am efectuat un studiu descriptiv al cancerelor rare de sân prin cazuistica întâlnită în practica curentă și am descris particularitățile acestora atât în cadrul diagnosticului, cât și a tratamentului.

Caracterul multidisciplinar al acestei lucrări se bazează pe faptul că studiile au fost efectuate atât în plan local, cât și internațional, în colaborare cu departamentele de chirurgie oncologică, oncologie, radioterapie, anatomie patologică, radiologie, genetică, și de asemenea cu specialiști în psihologie. **Caracterul internațional al studiului relevă alinierea la standardele internaționale de practică curentă în diagnosticul și tratamentul cancerului de sân.**

Concluziile tezei confirmă importanța echipei multidisciplinare în diagnosticul, tratamentul și strategia de urmărire pe termen lung a pacienților cu cancer de sân. Mai mult decât atât, **studiile efectuate confirmă importanța oferirii unui suport psiho-emoțional pacienților cu cancer de sân ca parte integrantă a tratamentului pentru** a ajuta la îmbunătățirea calității vieții atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Limitele cercetării de față includ în primul rând dificultatea identificării și a trasabilității pacienților, fiind un studiu retrospectiv, observațional. Pe de altă parte, caracterul multidisciplinar internațional creează discrepanțe între loturile de pacienți studiați și, deși chestionarele utilizate în evaluarea calității vieții și a aspectelor psiho-emoționale implicate sunt standardizate la nivel internațional, nu s-a putut efectua un studiu paralel comparativ între cele două populații de pacienți. Mai mult decât atât, în România nu există program național de screening pentru cancerul mamar, ceea ce duce mai frecvent la diagnostic în stadii avansate pentru multe paciente, față de pacientele diagnosticate în UK, unde sunt supuse unui screening riguros și care beneficiază de diagnostic precoce și tratamente oncologice mai puțin agresive. Pacientele din România ar putea beneficia de tratament chirurgical conservator cu sau fără tehnici de oncoplastie dacă ar fi diagnosticate mai frecvent în stadii incipiente ale bolii. Înrolarea pacienților poate fi dificilă în astfel de studii având în vedere că nu există o unitate și

coerență între centrele de oncologie atât la nivel național cât și la nivel internațional, deși toate îngrijirile oferite în aceste centre respectă ghidurile internaționale în domeniu.

În România, cancerul de sân este, de asemenea, cea mai frecventă formă de cancer la femei și cel de-al doilea tip ca frecvență în populația generală după cancerul colorectal. Conform datelor GLOBOCAN 2022, în România au fost înregistrate aproximativ 12.685 de noi cazuri de cancer de sân, reprezentând 26,8% din toate cazurile de cancer la femei. Incidența cancerului mamar în România este variabilă în funcție de diferite regiuni geografice. Astfel, zonele urbane, precum București, tind să aibă rate mai ridicate decât zonele rurale, ceea ce poate fi atribuit accesului la diagnosticare și schimbărilor în stilul de viață. Pe de altă parte, mortalitatea prin cancerul mamar arată că acesta ocupă primul loc în România ca principală cauză de deces în rândul femeilor. În anul 2022, au fost înregistrate 3.822 de femei care au murit din cauza cancerului de sân (15,8% din totalul decese cauzate de cancer la femei), depășind cancerul colorectal (12,8%; 2986 decese), și cancerul pulmonar (11,9 %; 2 787 decese).

Cancerul de sân este o afecțiune heterogenă din punct de vedere molecular și genetic, cu multiple subtipuri moleculare care au o semnificație extrem de importantă în ceea ce privește tratamentul, rata de răspuns la tratament și prognosticul bolii. Analiza detaliată imunohistochimică vine în completarea examenului histopatologic pentru a determina dacă tumorile exprimă receptorii hormonali, receptori pentru estrogen și progesteron; de asemenea este stabilit gradul de diferențiere al tumorii, ki67 (Ki67 este o proteină nucleară asociată cu proliferarea celulară, iar expresia sa este utilizată adesea ca marker pentru a evalua gradul de proliferare celulară în țesuturile tumorale, inclusiv în cancerul de sân. Ki67 este prezent în faza activă a ciclului celular (faza G1, S, G2 și M), iar nivelul său de expresie reflectă rata de diviziune celulară într-un anumit țesut sau într-o anumită leziune tumorală. În cancerul de sân, evaluarea expresiei Ki67 poate fi utilă în determinarea gradului de agresivitate al tumorii și în prognosticarea evoluției bolii. Tumorile cu un nivel crescut de Ki67 sunt adesea asociate cu o creștere mai rapidă a tumorii, un risc mai mare de recidivă și o prognostic mai rezervat. De asemenea se evaluează dacă există sau nu expresia genei HER2.

În funcție de aceste detalii imunohistochimice, clasificarea moleculară a cancerului de sân se face astfel:

**Cancer mamar subtip Luminal A:** Este caracterizat prin exprimarea receptorilor hormonal estrogenici (ER) și progesteronici (PR) și absența supraexprimării HER2. Pacienții cu acest subtip molecular prezintă de obicei un prognostic mai favorabil în comparație cu alte subtipuri.[30]

**Cancer mamar subtip Luminal B:** Similar cu Luminal A, dar cu o expresie mai scăzută a receptorilor hormonal sau cu o supraexpresie a HER2. Prezintă un prognostic mai rezervat și necesită adesea terapii oncologice mai agresive.

**Cancer mamar subtip HER2 Pozitiv (HER amplificat):** Caracterizat prin supraexpresia receptorului HER2 (receptorul 2 al factorului de creștere epidermală uman). Terapii țintite, cum ar fi trastuzumabul, au revoluționat managementul acestui subtip, îmbunătățind semnificativ prognosticul și supraviețuirea pacienților.

**Cancer mamar Triplu Negativ:** Caracterizat prin absența expresiei receptorilor hormonal ER și PR și a supraexpresiei HER2. Este asociat cu un prognostic mai rezervat și cu răspunsuri mai slabe la terapiile convenționale.

Analize genomice și secvențierea ADN-ului au relevat o serie de anomalii genomice în cancerul de sân, inclusiv mutații ale genelor supresoare de tumori (cum ar fi BRCA1, BRCA2), amplificarea genei HER2 și rearanjamente cromozomiale. Aceste anomalii genetice pot servi ca biomarkeri prognostici și predictivi și pot ghida alegerile terapeutice personalizate.

Înțelegerea profundă a aspectelor moleculare și genetice ale cancerului de sân a condus la dezvoltarea unor terapii țintite și a unor strategii de tratament personalizat. Terapiile țintite, cum ar fi terapie anti-HER2 în cazurile HER2 amplificat și inhibitorii de PARP în cazurile cu mutații BRCA, au revoluționat managementul cancerului de sân și au îmbunătățit semnificativ prognosticul și supraviețuirea pacienților. În viitor, continuarea cercetării moleculare și genomice va permite identificarea unor noi biomarkeri și terapii inovatoare, cu potențial de a îmbunătăți și mai mult rezultatele clinice în cancerul de sân.

Principalul tratament pentru cancerul mamar rămâne în majoritatea cazurilor tratamentul chirurgical. Deși istoric, de-a lungul timpului, tehnicile chirurgicale au suferit multiple modificări, studiile au dovedit ca tipul de chirurgie trebuie să țină cont și de tipul tumorii,



mărimea tumorii, localizarea acesteia, extensia la țesuturile adiacente, riscul de recidivă, dorința pacientei, oportunitatea reconstrucției mamare sau necesitatea tratamentelor adjuvante de tipul radioterapiei. Toți acești factori trebuie bine analizați de către o echipă multidisciplinară și împreună cu pacienta pentru a putea lua o decizie terapeutică oportună în beneficiul major al pacientului, atât din punct de vedere oncologic, cât și din punct de vedere al calității vieții ulterioare tratamentelor oncologice.

Chirurgia conservatoare a sânelui, cunoscută și sub numele de excizie locală largă, implică îndepărtarea tumorii și a unei margini de țesut sănătos din jurul acesteia, păstrând în același timp cât mai mult din sân posibil. Această procedură este adesea combinată cu radioterapia postoperatorie pentru a reduce riscul de recidivă locală. Studiile clinice au demonstrat că, pentru multe femei cu tumori mici și bine localizate, excizia locală largă urmată de radioterapie are rezultate oncologice similare cu mastectomia, dar cu un rezultat cosmetic superior și o satisfacție mai mare a pacientelor.

Mastectomia este o intervenție chirurgicală care implică îndepărtarea întregului sân afectat de cancer. Există mai multe tipuri de mastectomie, inclusiv mastectomia simplă (totală), mastectomia radicală modificată și mastectomia cu conservarea pielii și/sau a mamelonului. Mastectomia simplă implică îndepărtarea întregului țesut mamar, fără a afecta mușchii pectorali. Mastectomia radicală modificată implică îndepărtarea întregului sân și a ganglionilor limfatici axilari, păstrând mușchii pectorali. Mastectomia cu conservarea pielii sau a mamelonului permite reconstrucția imediată a sânelui, oferind un rezultat cosmetic mai bun pentru paciente.

Chirurgia oncoplastică este o revoluție în ceea ce privește tehnicile de chirurgie conservatoare a cancerului de sân, care combină principiile oncologice ale exciziei tumorale cu tehnici de chirurgie plastică pentru a obține rezultate estetice superioare și pentru a minimiza deformările sânelui post-intervenție. Aceasta poate include tehnici de remodelare a țesutului mamar rezidual, reducerea sânelor sau simetrizarea sânelui contralateral. Tehnicile oncoplastice sunt deosebit de utile în cazul tumorilor localizate în zone care ar putea duce la deformări cosmetice semnificative după excizia chirurgicală. Studiile au arătat că tehnicile oncoplastice îmbunătățesc satisfacția pacientelor cu privire la aspectul sânelui și calitatea vieții, fără a compromite rezultatele oncologice.

Chimioterapia este una dintre principalele metode de tratament sistemic în cancerul de sân, utilizată atât în stadiile precoce cât și în cele avansate ale bolii. Acest tratament implică utilizarea de medicamente citotoxice pentru a distruge celulele canceroase. Regimurile chimioterapeutice includ adesea combinații de medicamente precum doxorubicină, ciclofosfamidă, paclitaxel și docetaxel. Chimioterapia se poate face în regim neoadjuvant, administrată înainte de intervenția chirurgicală, putând reduce dimensiunea tumorii, facilitând astfel o intervenție chirurgicală conservatoare. Chimioterapia adjuvantă, administrată postoperator, urmărește eliminarea eventualelor celule canceroase reziduale și reducerea riscului de recidivă. Regimurile de chimioterapie sunt influențate de tipul de cancer de mamă, de susceptibilitatea unei mutații genetice, de stadiul bolii dar și de caracteristicile fiecărui pacient în parte (vârsta, istoric medical, patologii asociate).

Cancerul mamă în sarcină este un diagnostic rar, însă este cea mai frecventă malignitate diagnosticată în timpul sarcinii, reprezentând 1 din 3 cazuri de cancer asociate sarcinii. Incidența cancerului de sân în timpul sarcinii variază între 1 la 3000 și 1 la 10.000 de sarcini.

Deși tratamentul cancerului mamă în cursul sarcinii ar trebui să respecte ghidurile existente ca standard, există totuși anumite aspecte care trebuie luate în considerare și care au în centrul lor nu doar pacienta diagnosticată, ci și fătul și implicațiile asupra acestuia. Un diagnostic de cancer mamă în timpul sarcinii devine mult mai complex atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și din punct de vedere al tratamentului. Complexitatea acestei situații are în centrul său atât menținerea standardelor de diagnostic și tratament pentru viitoarea mamă, dar și păstrarea sănătății fătului, având în vedere că majoritatea tratamentelor oncologice pot afecta prin toxicitate fătul.

Diagnosticul de cancer în timpul sarcinii are un impact psihologic semnificativ asupra pacientei și familiei acesteia. Deciziile terapeutice sunt complexe și trebuie să ia în considerare nu doar aspectele medicale, ci și preferințele și valorile personale ale pacientei.

De asemenea deciziile de tratament trebuie să integreze considerente etice, preferințele pacientei și potențialele efecte asupra fătului. Studiile arată că sprijinul psihologic și consilierea sunt esențiale pentru gestionarea stresului asociat cu această dublă provocare. De asemenea, este vitală crearea unor ghiduri clinice bazate pe dovezi pentru a ajuta la standardizarea îngrijirii și la optimizarea rezultatelor atât pentru mamă, cât și pentru copil .

Limfomul anaplastic cu celule gigant asociat implanturilor mamare (BIA-ALCL) este un tip rar de limfom non-Hodgkin care apare la unele femei cu implanturi mamare, în special la cele cu suprafață texturată. Aceasta afecțiune se dezvoltă în spațiul periprotetic, manifestându-se prin acumularea de lichid, durere sau formarea unei mase tumorale în jurul implantului. Diagnosticul implică aspirația lichidului periprotetic și biopsia capsulei, urmate de analize citologice și imunohistochimice pentru detectarea markerilor CD30 și ALK. Tratamentul primar constă în îndepărtarea completă a implantului și a capsulei înconjurătoare, iar în unele cazuri poate fi necesară chimioterapia sau radioterapia, conform ghidurile de tratament pentru limfom.

Tumorile Phyllodes sunt neoplasme rare ale sânului, reprezentând mai puțin de 1% din toate tumorile mamare, caracterizate printr-o proliferare mixtă a componentelor stromale și epiteliale. Aceste tumori pot varia de la benigne la maligne, cu potențial de recurență și metastazare în cazurile maligne. Tumorile Phyllodes maligne sunt neoplasme mamare rare, caracterizate printr-o proliferare rapidă și potențial de recurență și metastazare. Managementul acestor tumori necesită o abordare multidisciplinară, implicând chirurghi, oncologi și, în unele cazuri, radioterapeuți. Tratamentul principal este chirurgical, dar strategiile adjuvante pot fi necesare în funcție de gradul malignității și de caracteristicile tumorale specifice. Clinic, ele se prezintă ca mase mamare palpabile și mobile, care pot crește rapid în dimensiune. Diagnosticul se bazează pe biopsie, iar tratamentul primar constă în excizia chirurgicală cu margini largi, minim 1cm, pentru a preveni recurența. În cazurile în care tumorile sunt mari sau localizate în zone care nu permit excizia cu margini adecvate, se poate opta pentru mastectomie. Chirurgia conservatoare a sânului este posibilă și recomandată dacă din punct de vedere tehnic se pot obține margini chirurgicale de minim 1cm pentru siguranța oncologică și fără compromisuri estetice semnificative. Evaluarea histologică a marginilor este crucială pentru a determina dacă excizia a fost completă.

Rata de supraviețuire în cancerul de sân a crescut semnificativ în ultimele decenii datorită progreselor în diagnosticare și tratament. Supraviețuirea pe termen lung depinde de stadiul bolii la momentul diagnosticului și de răspunsul la tratamentele aplicate. Monitorizarea regulată a pacientelor după tratament este esențială pentru detectarea precoce a recidivelor și gestionarea efectelor secundare pe termen lung. Monitorizarea poate include

examinări clinice periodice, imagistică de urmărire (mamografii, ecografii, RMN) și evaluări periodice ale biomarkerilor. Îngrijirea pe termen lung trebuie să abordeze și aspectele psihosociale ale supraviețuirii, oferind suport pentru calitatea vieții și reintegrarea în viața normală. Importanța unei echipe multidisciplinare și a unui plan de îngrijire personalizat este crucială pentru optimizarea rezultatelor pe termen lung.

Reabilitarea fizică este un aspect esențial al îngrijirii post-tratament pentru supraviețuitoarele cancerului de sân. Multe paciente experimentează efecte secundare pe termen lung ale tratamentelor, cum ar fi limfedemul, durerea cronică, mobilitatea redusă a umărului și oboseala cronică. Programele de reabilitare includ exerciții fizice specializate pentru a îmbunătăți forța și flexibilitatea, terapia fizică pentru gestionarea limfedemului și suportul nutrițional pentru a aborda efectele secundare legate de greutate. Exercițiile fizice regulate sunt deosebit de benefice, contribuind la reducerea oboselii, îmbunătățirea funcției fizice și creșterea calității generale a vieții.

Suportul psihosocial joacă un rol crucial în reabilitarea supraviețuitoarelor cancerului de sân. Diagnosticul și tratamentul cancerului de sân pot avea un impact semnificativ asupra sănătății mintale, conducând la anxietate, depresie și stres post-traumatic. Consilierea psihologică, grupurile de suport și terapiile de grup sunt modalități eficiente de a ajuta pacientele să facă față acestor probleme. Sprijinul din partea familiei și a prietenilor este, de asemenea, esențial pentru recuperarea emoțională. Intervențiile psihosociale nu numai că îmbunătățesc sănătatea mintală, dar pot și potența efectele pozitive ale tratamentelor medicale, contribuind la o recuperare mai rapidă și mai completă.

Consilierea sexuală și terapia hormonală pot ajuta la gestionarea acestor efecte secundare. De asemenea, este important ca pacientele tinere să discute despre opțiunile de conservare a fertilității înainte de începerea tratamentului. Reabilitarea completă include abordarea acestor aspecte intime și personale pentru a asigura o calitate cât mai bună a vieții după tratament.

**Scopul principal** al acestei teze de doctorat este de a **analiza calitatea vieții pacientelor tratate pentru cancer de sân în România**, și în mod particular în Spitalul Filantropia și de asemenea de a evalua și compara calitatea vieții unui alt lot de paciente tratate pentru cancer de sân în **Spitalul Universitar Nuffield, Oxford, UK**. Un alt scop important al acestei teze

este acela de a evalua în ce măsură testarea genetică pozitivă pentru genele de susceptibilitate ale cancerului de sân modifică tratamentul și prognosticul pacientelor cu cancer de sân tratate în Spitalul Filantropia și expunerea unor cazuri de patologie mamara foarte rară și impactul acestora asupra practicii curente.

**Obiectivele tezei sunt următoarele:**

1. Evaluarea impactului unui diagnostic de cancer de sân și consecințele acestei boli asupra calității vieții, nivelului de anxietate, reziliență și depresie
2. Evaluarea calității vieții pacientelor cu cancer de sân pentru care se utilizează tehnici de oncoplastie în vederea reconstrucției mamare
3. Analizarea impactului testării genetice pentru genele de susceptibilitate la cancer de sân în rândul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân
4. Descrierea unor cazuri particulare și foarte rare în patologia mamară, precum tumora Phyllodes asociată sarcinii, Limfomul anaplastic cu celule gigant asociat implanturilor mamare

În vederea realizării acestor obiective am conceput două studii, unul conținând două analize retrospective și o analiză prospectivă și un alt studiu observațional ce descrie cazuri particulare de patologie mamară cu un impact important asupra pacientelor și a practicii medicale curente pentru cancerul de sân.

**STUDIUL 1: Evaluarea calității vieții pacientelor diagnosticate cu cancer de sân funcție de opțiunile terapeutice aplicate și impactul testării genetice la pacientele diagnosticate cu cancer de sân.**

**Ipoteze de lucru**

- Detectarea precoce a cancerului de sân poate ajuta la de-escalarea tratamentului chirurgical (chirurgie conservatoare vs mastectomie) și tratamentului oncologic
- Scorurile funcționale și calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân sunt influențate de tipul de tratament chirurgical (chirurgie conservatoare vs mastectomie)

- Există o diferență în ceea ce privește scorurile de reziliență, anxietate și depresie la paciente care efectuează tratament chirurgical radical și chimioterapie vs paciente care au avut tratament conservator și nu au necesitat chimioterapie
- Exista o corelație pozitivă între scorurile de anxietate, depresie și stres la femeile diagnosticate cu cancer mamar
- Suportul social moderează relația dintre calitatea vieții și afecțiunile emoționale, astfel calitatea vieții este influențată în sens pozitiv de suportul social și negativ de nivelul de anxietate, depresie și stres la femeile cu cancer de sân.
- Reziliența moderează relația dintre afecțiunile emoționale și calitatea vieții astfel încât femeile cu reziliență crescută au niveluri mai scăzute de depresie, anxietate, stres și o calitate a vieții mai bună
- Tehnicile de chirurgie oncoplastică utilizate la pacienții cu cancer de sân îmbunătățesc calitatea vieții acestora, luând în calcul satisfacția generală asupra aspectului fizic, viața sexuală și scorurile funcționale (mobilitatea brațului, funcția umărului)
- Tehnicile de chirurgie oncoplastică pot facilita evitarea chirurgiei radicale în cancerul mamar pentru cazuri selecționate
- Variantele patologice ale genelor de susceptibilitate la cancerul de sân afectează tratamentul pentru cancer de sân și conduita pe termen lung
- Testarea genetică pozitivă pentru genele de susceptibilitate la cancer de sân pentru pacienții cu cancer mamar poate impacta semnificativ strategia de screening și profilaxie.

### **Obiective**

- Evaluarea impactului unui diagnostic precoce de cancer de sân asupra tipului de terapie chirurgicală/oncologică
- Evaluarea scorurilor de anxietate, depresie, reziliență și calitatea vieții la pacientele cu cancer de sân ce au istoric de sarcină/alăptare
- Analizarea impactului unui diagnostic de cancer de sân asupra nivelurilor de anxietate, depresie, stres, reziliență și calitatea vieții în funcție de modalitatea de diagnostic și tipul de tratament utilizat
- Evaluarea calității vieții la pacientele cu cancer de sân care trec prin intervenții chirurgicale de conservare a sânului utilizând tehnici de oncoplastie (evaluarea calității vieții,

satisfacția aspectului fizic, stima de sine, impactul asupra vieții sexuale și evaluarea scorurilor funcționale braț/umăr)

- Analizarea impactului mutațiilor genetice asupra tratamentului și profilaxiei la pacienții diagnosticați cu cancer de sân

## **Material si metoda**

Prima parte a tezei este reprezentată de un studiu descriptiv, non-experimental în care am testat mai multe ipoteze în perioada ianuarie-martie 2024. Participanții au fost recrutați prin anunțuri în mediul online și social-media și, de asemenea, o cohortă de pacienți a fost inclusă din cadrul Spitalului Clinic Filantropia București din departamentul de oncologie și departamentul de chirurgie oncologică. În cadrul acestui studiu au fost invitate să participe paciente diagnosticate cu cancer de sân care au completat o serie de chestionare având scop științific care analizează anumite aspecte psiho-sociale. Toți participanții au fost incluși în mod voluntar în studiu. De asemenea studiul a respectat normele de etică, asigurând în egală măsură confidențialitatea datelor și, de asemenea, anonimizarea participanților. Tipul de instrumente și proceduri utilizate în studiu au fost într-o formă non-invazivă, menită să evite crearea unui stres suplimentar pentru pacientele diagnosticate cu cancer de sân.

Am adunat datele demografice de la toate pacientele incluzând vârsta, statusul hormonal (pre/postmenopauză), istoricul familial de cancer, istoricul personal de patologii asociate și de asemenea informații despre diagnosticul de cancer de sân și tipul de tratament utilizat. Am exclus din lotul de pacienți bărbații diagnosticați cu cancer de sân, deoarece majoritatea chestionarele sunt concepute pentru pacienți de sex feminin (în special cele care se referă la imaginea corporală, calitatea vieții sexuale și țin cont de aspectele psiho-emoționale ale intervențiilor mamare).

Pe lângă aceste date, am solicitat pacienților să completeze o serie de chestionare psiho-sociale, standardizate. Tipurile de chestionare au inclus următoarele:

- EORTC QLQ-BR23 (chestionare privind calitatea vieții la pacienții cu cancer de sân emis de Organizația Europeană de Cercetare și tratament pentru cancer) modulul în limba română.
- Am evaluat nivelul de anxietate, depresie și stres folosind un alt instrument standardizat, Scala cu 21 întrebări DASS (Depression, Anxiety, Stress scale). Acest tip de

chestionar evaluează nivelul de afectare psihologică la pacienții cu cancer de sân, dar este utilizată în multiple populații cu diverse afecțiuni medicale, fie că vorbim de pacienți cu durere cronică sau pacienți cu afecțiuni din sfera psihiatrică.

- Am evaluat cu un al treilea tip de chestionar gradul de reziliență al pacientelor diagnosticate cu cancer mamar utilizând chestionarul CD-RISC 10. Acest scor se bazează pe proprietăți psihometrice atât în populația generală, cât și în anumite populații cu caracteristici comune, dovedind consistența și fiind deja validat de-a lungul anilor.

- Pentru evaluarea suportului social am utilizat o scală numită MOS – scala de suport social, care a fost inițial utilizată și validată într-un studiu pe 2 ani având în centrul studiului pacienți cu afecțiuni cronice. A fost validat extensiv și a fost conceput pentru a putea fi utilizat concret în vederea acordării sprijinului social necesar pacienților cu diverse afecțiuni. Toate aceste chestionare sunt menite să ofere o corelație clară între tipul de diagnostic și modalitățile de suport pe care le putem oferi pacienților, atât pentru îmbunătățirea calității vieții, cât și pentru diminuarea efectelor adverse ale tratamentului pe termen scurt, mediu și lung și de asemenea ne pot orienta către măsuri ce pot fi luate în vederea diminuării afectării psiho-sociale la pacienții diagnosticați cu cancer.

Analiza datelor a fost făcută în Python 3.7.4, utilizând pachetul pandas pentru procesarea bazei de date (selectarea variabilelor, împărțirea în grupuri de pacienți, extragerea statisticilor descriptive) și pachetele matplotlib și seaborn pentru vizualizarea grafică a rezultatelor.



## Rezultate și discuții

<b>Date demografice și variabile clinice</b>	<b>#</b>	<b>%</b>
<b>Vârsta împlinită</b>		
• 30-40	21	12.4 %
• 40-50	58	34.1 %
• 50-65	71	41.8 %
• Peste 65	20	11.8 %
• Premenopauză	15	9%
• Postmenopauză	155	91%
<b>Vârsta la momentul diagnosticului</b>		
• <40 ani	31	18 %
• >40 ani	139	82 %
<b>Antecedente heredo-colaterale cancer sân/ovar</b>		
• da	54	31.8 %
• nu	116	68.2 %
<b>Istoric personal de sarcină/alăptare</b>		
• cel puțin o sarcină	149	88%
• istoric alăptare	133	78%
<b>Tratament oncologic</b>		
• <b>Chimioterapie</b>	131	77 %
• <b>Radioterapie adjuvantă</b>	121	71
• <b>Terapie hormonală</b>	130	%
		76 %

**Au pacientele diagnosticate prin screening șanse mai mari să aibă intervenție chirurgicală conservatoare (să evite intervenția radicală de tip mastectomie) și să evite tratamentul oncologic de tip chimioterapie? Detectarea precoce a unui cancer de sân ar putea ajuta la de-escalarea tratamentului chirurgical și oncologic?**

Din lotul de paciente incluse în studiu, majoritatea au trecut printr-o intervenție chirurgicală, fie intervenție conservatoare (excizie locală largă), fie una radicală (mastectomie). Doar două paciente au afirmat că nu au trecut printr-o intervenție chirurgicală asociată diagnosticului de cancer, fie pentru ca se aflau în curs de chimioterapie neoadjuvantă, fie pentru că au fost diagnosticate în stadiu local avansat sau metastatic. **42%** dintre paciente au avut intervenție chirurgicală constând în **chirurgie conservatoare**, **58%** au avut intervenție **radicală de tip mastectomie** și dintre acestea un procent de **16%** au trecut printr-o intervenție de **reconstrucție mamară** (28 paciente). Dintre pacientele care au descoperit nodul prin **autopalpare**, **73% au necesitat chimioterapie**, un procent similar cu pacientele care au fost diagnosticate în urma unei **mamografii de screening (71,2%)** și de asemenea, frecvența utilizării radioterapiei nu a fost influențată de metoda inițială de diagnostic. Deși analiza datelor ne arată că lotul de paciente diagnosticate prin mamografie de screening au avut mai frecvent nevoie de intervenție chirurgicală conservatoare, analiza statistică prin testul chi-square arată că **nu există o diferență statistică semnificativă** ( $p=0,548$ ).

Există o afectare a scorurilor funcționale în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și modalitatea inițială de diagnostic?

Indiferent de tipul de intervenție chirurgicală și de modalitatea de diagnostic, în lotul de pacienți incluși în acest studiu **nu există diferențe în ceea ce privește scorurile funcționale legate de durere la nivelul brațului, funcția umărului, mobilitate acestuia**, de aceea calitatea vieții pentru acest lot de pacienți nu este afectat (Anova,  $p>0,5$ )

Au pacientele care au efectuat reconstrucție mamară o calitate a vieții mai bună?

Tipul de tratament chirurgical (mastectomie, mastectomie cu reconstrucție sau chirurgie conservatoare) nu a fost asociat cu diferențe între durerea percepută de paciente, imaginea referitoare la propriul corp, cât nici cu diferențe ale scorurilor de depresie, anxietate, stres sau

scorului de calitate a vieții. În plus, nu au existat diferențe ale funcționării sexuale și obținerii plăcerii sexuale între pacientele împărțite în grupuri în funcție de tipul de tratament chirurgical.

**Pacientele care consideră că intervenția chirurgicală a avut un impact negativ asupra calității vieții au scoruri mai mici de reziliență și mai mari de depresie.**

Am analizat de asemenea lotul de paciente care afirmă că au avut un impact important asupra calității vieții din cauza intervenției chirurgicale. Aceste paciente admit că **afectarea calității vieții** a fost într-o măsură importantă **din cauza intervenției chirurgicale** pentru cancer de sân. Am comparat pentru acest lot de paciente și scorurile privind reziliența, depresia, anxietatea și stresul. Datele statistice au confirmat că o **calitate a vieții scăzută e asociată cu reziliența scăzută și cu scoruri mai mari pentru depresie și stres**. Pornind de la acest rezultat am validat o altă corelație pozitivă importantă în întreg lotul de studiat și anume, **relația dintre depresie, stres, anxietate (pentru toate pacientele care au fost incluse în studiu s-a dovedit că există o corelație pozitivă între scorurile de depresie, anxietate și stres, confirmând astfel una dintre ipotezele studiului de față).**

Aproape toate **simptomele fizice** (insomnia, pierderea apetitului, greața și voma, constipația, simptomele brațului, simptomele sânelui, oboseala, durerea, dispneea, etc.) cât și **toate simptomele psihologice se corelează negativ cu calitatea vieții pacientelor**. De asemenea, calitatea vieții se corelează negativ și cu scorurile de depresie, stres, anxietate și pozitiv cu scorurile de funcționare fizică, socială și de susținere socială. Totuși, **este foarte dificil de evaluat cauzalitatea între simptome și calitatea vieții mai ales în situația în care diferitele simptome sunt la rândul lor corelate, existând paciente care cumulează mai multe simptome cu influențe variate asupra QoL**. Astfel, pentru a explora suplimentar factorii independenți care predispun la scăderea calității vieții am efectuat în continuare o analiză de regresie logistică multinominală utilizând ca variabilă dependentă calitatea vieții peste mediană. În această analiză, aproximativ 54 % din variabilitatea calității vieții (QoL) este explicată de variabilele independente incluse în model. Antrenarea corectă a modelului a fost confirmată cu o valoare p de 1,613e-13 la compararea cu un model nul, fără predictorii.

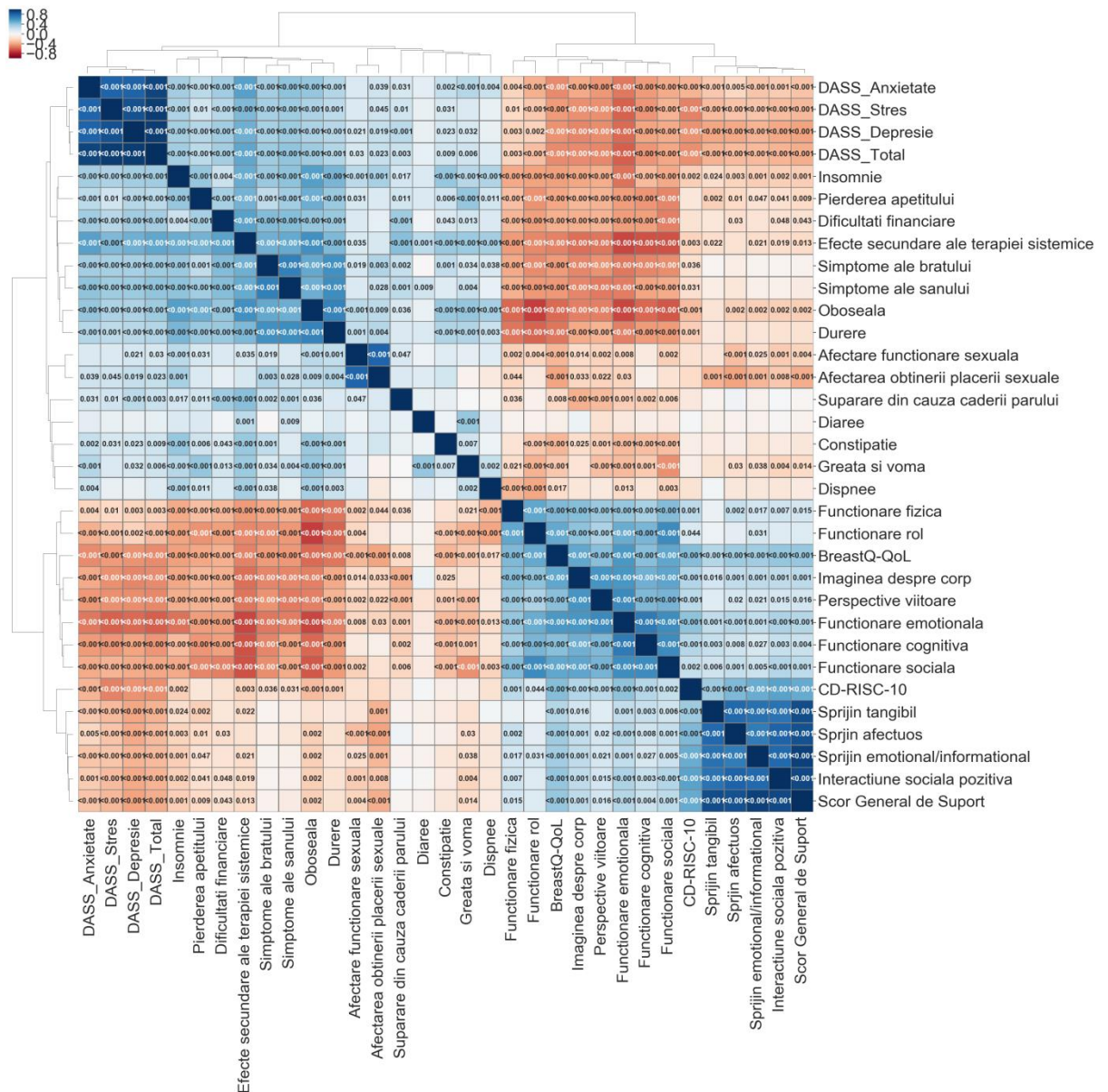


Figura 28 – Matrice de corelații pentru scorurile simptomelor fizice și psihologice – culorile celulelor indică direcția și tăria corelațiilor: albastru corelații pozitive, roșu corelații negative. În cazul corelațiilor semnificative, valorile p care indică tăria semnificației statistice ale corelațiilor sunt indicate în celule. Parametrii au fost grupați în funcție de

Am efectuat un alt studiu, **prospectiv, pe un lot de paciente tratate în Spitalul Universitar Nuffield, Oxford, UK, pe o perioadă de 7 ani.** Pacientele care au fost diagnosticate cu cancer mamar și tratate chirurgical prin chirurgie oncoplastică, au fost

incluse în acest studiu pentru a evalua calitatea vieții după un astfel de diagnostic și de asemenea, de a evalua rezultatele pe termen lung privind recidiva, rezultatul estetic și calitatea vieții. În acest studiu au fost incluse paciente care au fost diagnosticate cu carcinom ductal in situ sau carcinom mamar invaziv și care au avut o **abordare terapeutică sub formă exciziei locale largi a leziunii urmată de reconstrucție mamară parțială cu lambou al arterei perforante a toraciceii laterale**. Aceasta bază de date a fost colectată în mod prospectiv și de asemenea, datele privind urmărirea oncologică (pe o durată de 5 ani) au fost colectate din baza de date a spitalului pentru a putea identifica eventualele recidive sau cazuri metastatice. Mai mult decât atât, un audit intern a fost efectuat pentru aceste paciente, fiind rugate să **completeze chestionare anonimizate și standardizate (formulare Breast Q) privind calitatea vieții** și afectarea acesteia după diagnosticul de cancer mamar.

În acest studiu au fost incluse prospectiv 105 paciente care au fost operate pentru cancer mamar pe o durată de 7 ani, între 2011 și 2018 în spitalul Universitar Nuffield din Oxford, UK în departamentul dedicat de chirurgie mamară. Toate pacientele incluse în studiu au fost **operate pentru cancer mamar prin excizie locală largă a leziunii și reconstrucție mamară parțială cu lambou al arterei perforante a toraciceii laterale**. Datele clinice și biologice, precum și istoricul pacientelor, comorbidități, factori de risc, date demografice, tratamente adjuvante au fost colectate din baza de date a spitalului, ulterior fiind actualizată pe parcursul tratamentelor adjuvante și a controalelor programate conform ghidurilor standard în vigoare. Echipa de chirurși a fost implicată activ în evaluarea clinică în această perioadă de urmărire și de asemenea, în evaluarea aspectului fizic și estetic postoperator. **Evaluarea satisfacției pacienților privind aspectul estetic și funcțional postoperator a fost evaluat prin chestionare standardizate anonimizate.**

În ceea ce privește gradul de satisfacție al pacientelor, aspectul estetic, funcțional și evaluarea calității vieții acestor paciente s-a efectuat un audit intern care a presupus utilizarea chestionarelor **Breast Q și BIS (Body Image Scale)**. Rata de răspuns la aceste chestionare a fost de 70% și s-au evaluat calitatea vieții (pre și postoperator), imaginea corporală, viața sexuală, aspectele funcționale ale umărului și brațului, mobilitatea acestora și durerea și de asemenea evaluarea echipei chirurgicale. **Răspunsurile pacientelor au relevat că exista**

**80% satisfacție în ceea ce privește aspectul estetic și de asemenea, 95% satisfacție cu echipa chirurgicală.**

Dacă analizăm pacientele care au răspuns la chestionarele Breast Q observăm că există o **satisfacție de 75% în ceea ce privește starea generală de bine** în rândul pacientelor din studiu, de asemenea **80% afirmă o bună calitate a vieții din punct de vedere psiho-social și doar 60% afirmă că au o calitate a vieții sexuale mulțumitoare**. Pe de altă parte acest ultim procent care se refera la aspecte privind calitatea vieții în raport cu viața sexuală, sunt similare cu procentele care au fost înregistrate preoperator, ceea ce se traduce prin faptul că afectarea vieții sexuale nu a fost dată de intervenția chirurgicală, tipul de intervenție în sine, ci mai degrabă de fondul diagnosticului și alte aspecte preexistente acestui diagnostic. **73% dintre paciente au avut scoruri excelente privind gradul de disconfort, durere și mobilitate a gâtului, umărului și brațului, iar peste 80% afirmă o excelentă calitate a vieții în raport cu cicatricea de la nivelul toracelui posterior în raport cu mobilitatea umărului.**

Am efectuat de asemenea o **evaluare retrospectivă a unui lot de paciente cu cancer de sân care au necesitat testare genetică** și pentru care conduita privind cancerul de sân și urmărirea au fost modificate în urma testării genetice. Astfel, am efectuat o analiză retrospectivă în cadrul Spitalului Filantropia pe o **perioadă de 6 ani, între anii 2017 și 2022** și am inclus în acest studiu pacientele care au necesitat testare genetică în urma diagnosticului de cancer de sân, conform recomandărilor și ghidurilor internaționale. Majoritatea pacientelor au fost testate pentru variantele patogene ale *BRCA1* și *BRCA2*, dar testarea a fost extinsă pentru o serie de paciente, incluzând aici evaluarea genelor *PALB2*, *CHEK2*, *POLE*, *TERC*, *TMEM127*, *BRIP1*, *RAD50*, *APC*, *MSH*, *KRAS* și *TP53*. E important de subliniat și faptul că testarea genetică în România nu este acoperită de sistemul public de sănătate, iar testarea a fost recomandată pentru pacientele care au primit diagnostic de cancer de sân înainte de vârsta de 50 ani, pentru pacientele cu cancer mamar triplu negativ, bărbații diagnosticați cu cancer de sân și de asemenea rudele acestor pacienți.

Peste jumătate din pacienții din lotul de studiu au prezentat un rezultat pozitiv pentru o variantă patogenă sau potențial patogenă a genelor ***BRCA1* sau *BRCA2* (53%** dintre

pacienți), pentru restul de pacienți existând un rezultat pozitiv pentru gene precum *PALB2*, *Chek2*, *KRAS*, *TP53*, *POLE*, *MSH* și *RAD51*.

Am analizat în lotul nostru și tipurile de tratament, precum și secvențierea acestora. Recomandările de tratament au fost conform ghidurilor în vigoare și conform recomandărilor echipei multidisciplinare, luând în calcul stadiul bolii, subtipul molecular și testarea genetică pentru acești pacienți. Din lotul de studiu, **majoritatea pacienților au efectuat chimioterapie în neoadjuvanță având în vedere stadializarea și subtipul molecular (62% dintre pacienți)**. Restul de 31% au avut recomandarea de chirurgie ca prim pas terapeutic din aceleași considerente legate de stadializare și mai ales de subtipul molecular, având în vedere că au fost un număr semnificativ de paciente cu subtip Luminal A/B. Tipurile de tratament sunt detaliate în Tabelul 12.

Tratament		#	%
NACT*		46	62%
Chirurgie de primă intenție		24	31%
Tratament paliativ		4	5%
Chirurgical		#	%
Sân	Mastectomie	34	48%
	BCS*	36	52%
Axila	ALND*	57	77%
	SLNB*	13	18%

Tabel 12. Tipurile de tratament în lotul de studiu

NACT\* chimioterapie neoadjuvantă; BCS\* chirurgie conservatoare a sânelui; ALND\* disecție axilară; SLNB\* biopsie ganglion santinelă

În acest lot de pacienți am analizat tipurile de **chirurgie profilactică recomandată** și efectuată. În afara cazurilor de **chirurgie mamară bilaterală cu mastectomie contralaterală profilactică efectuată pentru 16%** dintre paciente, în lotul nostru s-au recomandat și efectuat și intervenții profilactice asupra ovarelor. Astfel că, **7% dintre paciente au efectuat anexectomie bilaterală pe cale laparoscopică** ca parte a managementului preventiv pentru paciente purtătoare de gene cu variante patogene sau potențial patogene pentru susceptibilitate la cancer de sân. Pentru toate pacientele, având în vedere vârsta predominant fertilă în lotul nostru de paciente, s-a efectuat o **consiliere temeinică privind pe de o parte strategia profilactică fie chirurgicală, fie medicală, pe de altă parte consilierea privind fertilitatea și dorința pacientelor de a avea sarcini în viitor.**

## **10.2 STUDIUL 2 Patologia mamară rară și implicațiile ei în practica curentă**

Existența unei patologii rare mamare, care nu se supune întotdeauna criteriilor ghidurilor în vigoare a suscitat un interes aparte pentru specialiștii în domeniul medical. Fie că vorbim de tumori Phyllodes, care pot fi benigne, borderline sau maligne, fie că vorbim de limfomul anaplastic cu celule gigant asociat implantului mamar, aceste patologii nu urmează întotdeauna pașii de tratament cunoscuți.

Dacă vorbim de etape de diagnostic, acestea sunt asemănătoare, din punct de vedere imagistic și clinic, pacientele fiind supuse pe lângă examinarea clinică și unor investigații de tip mamografie/ecografie mamară. Însă perspectiva tratamentului se schimbă atunci când vorbim de o patologie sarcomatoasă, sau când vorbim de o patologie care necesită tratament din sfera hematologiei oncologice, cum este în cazul limfomului anaplastic cu celule gigant asociat implantului mamar.

În cazul de față, prima pacientă în vârstă de 36 de ani se prezintă la medic pentru o tumoră mamară dreaptă care s-a dezvoltat foarte rapid, o creștere bruscă în dimensiuni sesizată de pacientă în ultimele 3-4 luni. La momentul prezentării la medic pacienta era însărcinată în **19 săptămâni de sarcină**. Istoricul personal al pacientei cuprinde o naștere spontană la termen, o excizie a unui fibroadenom mamar drept în urmă cu 18 ani, și nu a



raportat niciun fel de istoric familial de patologie oncologică sau altă patologie semnificativă clinic.

Examinarea clinică a pacientei a relevat o **tumoră mamară dreaptă voluminoasă de aproximativ 10cm**, la nivelul cadranelor superoextern al sânului drept, fără aspecte patologice tegumentare, fără retracție mamelonară/tegumentară, tumora fiind nedureroasă, mobilă și cu un contur bine delimitat. Având în vedere vârsta pacientei, sarcina prezentă, următoarea investigație recomandată a fost ecografia mamară, care a decelat o tumoră mamară voluminoasă de aproximativ 10cm în cadranelor central și către cadranelor superoextern sân drept, și câteva arii chistice ne semnificative clinic.

În urma examinării clinice și ecografice s-a ridicat suspiciunea unei TP și s-a efectuat sub anestezie locală o puncție biopsie ac gros, pentru a avea un diagnostic de certitudine și a putea efectua pașii terapeutici necesari în siguranță pentru pacientă și pentru făt de asemenea. Rezultatul biopsiei inițiale a pus diagnostic de TP benignă, cu un pattern rapid de creștere, fără criterii de TP borderline sau malignă. De aceea, având în vedere sarcina, creșterea rapidă a tumorii, s-a luat decizia de excizie chirurgicală a tumorii conform ghidurilor în vigoare.

S-a efectuat **chirurgie conservatoare sub anestezie generală** cu o monitorizare atentă a pacientei și a fătului. Rezultatul estetic postoperator a fost unul excelent, cu incizie arcuată la nivelul cadranelor supero-extern și nu s-au înregistrat complicații postoperatorii. Recuperarea pacientei a fost excelentă iar sarcina nu a fost afectată de intervenția efectuată.

Examinarea histopatologică a arătat o **TP borderline cu margini de rezecție de 1mm**, iar ulterior, s-au efectuat teste de imunohistochimie care au confirmat o **TP malignă** (cu diferențiere heterologă sarcomatoasă). Având în vedere diagnosticul, contextul clinic și sarcina în evoluție, cazul a fost discutat în comisia multidisciplinară în vederea deciziei terapeutice ulterioare. **Luând în calcul diagnosticul de TP malignă, dimensiunea generoasă a tumorii de 10cm, limita de rezecție fără margini de siguranță, și sarcina în evoluție, s-a recomandat intervenție chirurgicală cu obținerea marginilor de siguranță.** Mai mult decât atât, au fost luați în calcul și **factorii constituționali și raportul dintre țesutul mamar de excizat și raportul dintre acesta și sânul restant, de aceea s-a recomandat mastectomie, având în vedere că din punct de vedere estetic nu se putea obține un rezultat satisfăcător.**

Pacienta a fost informată corespunzător având în vedere diagnosticul, sarcina și

recomandările comisiei multidisciplinare. S-au explicat riscurile și beneficiile intervenției chirurgicale ulterioare și riscul de recidivă și metastazare, însă **aceasta a refuzat intervenția chirurgicală de completare a marginilor de siguranță, însărcinată în 25 de săptămâni** și a decis continuarea urmăririi clinice și imagistice îndeaproape. Pacienta nu a dorit reintervenție chirurgicală mamară având în vedere starea avansată a sarcinii și nu a dorit asumarea unui risc de naștere prematură prin riscurile asociate. Astfel că, s-a efectuat urmărire clinică și ecografică mamară la fiecare 4 săptămâni în următoarea perioadă. **La 9 săptămâni de la prima intervenție chirurgicală examinarea ecografică a arătat recidiva locală și progresie a bolii. S-au identificat cel puțin 6 leziuni la nivelul glandei mamare drepte, cea mai mare măsurând aproximativ 3cm.** Nu s-au identificat leziuni la nivelul sânelui contralateral și nici alte leziuni suspecte la nivel axilar. Clinic și imagistic tabloul a fost tipic pentru o recidivă locală a TP maligne având în vedere marginile de rezecție apropiate la prima intervenție chirurgicală și refuzul pacientei de a completa intervenția chirurgicală în limite de siguranță oncologică.

**La 35 săptămâni de sarcină pacienta a fost supusa unei intervenții chirurgicale cu viză curativă, astfel că s-a efectuat mastectomie dreaptă, fără disecție axilară.** Nu au existat complicații perioperatorii, sarcina a evoluat fiziologic, fără efecte asociate asupra fătului și a fost urmărită îndeaproape de către echipa formată din chirurg oncolog, obstetrician, oncolog și radiolog.

Recuperarea postoperatorie a fost foarte bună, atât pacienta, cât și fătul fiind monitorizați în mod standard. **Rezultatul histopatologic final al piesei de mastectomie a arătat multiple TP maligne cu diferențiere heterogenă sarcomatoasă, cea mai mare tumoră fiind de 4/2cm.** Ulterior, pacienta a născut spontan, la termen, un făt normoponderal, fără complicații peripartum, cu recuperare excelentă.

Postpartum pacienta a efectuat un CT de control pentru cap, torace, abdomen și pelvis pentru a exclude metastazele. Examinarea CT nu a arătat metastaze la distanță. Cazul a fost rediscutat în cadrul echipei multidisciplinare și pacienta a primit recomandare și ulterior a efectuat chimioterapie adjuvantă, 6 cure de Doxorubicin și radioterapie adjuvantă pentru prevenirea recidivei și controlul local al bolii.

Urmărirea s-a făcut standard în cadrul echipei multidisciplinare, 4 ani de la diagnostic pacienta fiind în continuare monitorizată, nu a prezentat semne de recidivă locală sau

metastaze la distanță. În cursul perioadei de urmărire pacienta a efectuat și reconstrucție mamară dreaptă cu rezultat estetic și funcțional excelent. Pacienta este în continuare urmărită în departamentul de oncologie și chirurgie oncologică.

TP maligne asociate sarcinii sunt extrem de rare, iar conduita pentru aceste cazuri se bazează pe raportări ale unor cazuri similare din literatura de specialitate. Deși recomandarea generală a exciziei chirurgicale cu margini de minim 1cm rămâne standardul de aur în recomandările de tratament pentru TP maligne (cele asociate sarcinii nu fac excepție), când acest lucru nu este posibil din punct de vedere tehnic, local, constituțional, atunci recomandările de tratament oncologic adjuvant (chimioterapie și radioterapie) pot scădea riscul de recidivă locală și metastazare. Ceea ce devine mai dificil în cazurile de TP maligne asociate sarcinii este sincronizarea tratamentului cu vârsta sarcinii, pentru o afectare minimală a fătului, de asemenea calcularea timpului probabil al nașterii și evitarea radioterapiei până după naștere. **Deși chimioterapia se poate face în siguranță în cursul sarcinii cu terapii selecționate, ce pot avea efecte minime asupra fătului, acest lucru este recomandat cel mai frecvent în cursul trimestrului 2 și de asemenea să existe un timp de aproximativ 3-4 săptămâni de la ultima cură de chimioterapie până la naștere pentru a permite fătului refacerea liniilor celulare. Desigur, personalizarea tratamentului poate să însemne inclusiv nașterea mai devreme, dacă riscul de recidivă este mare și radioterapia nu ar trebui întârziată.** Această decizie nu numai că se ia într-o echipă multidisciplinară care să includă toată echipa de îngrijire a unei paciente cu cancer de sân, dar e nevoie de o echipa de obstetricieni cu experiență și de asemenea de o **echipă de neonatologie pregătiți să îngrijească un nou născut posibil prematur, după tratament chimioterapic al mamei. Implicațiile sunt majore atât pentru mamă, cât și pentru făt, iar eforturile de îngrijiri și tratament sunt ale întregii echipe.**

Al doilea caz de patologie mamară rară este reprezentat de cazul unei paciente diagnosticate cu **limfom anaplastic cu celule gigant asociat implantului mamar (BIA-ALCL)**. Particularitatea acestui caz este faptul că diagnosticul a fost pus la o pacientă tânără, care avea **implanturi texturate în scop estetic puse în urmă cu 11 ani, iar diagnosticul ei a arătat o boală locală avansată implicând și ganglioni limfatici regionali**. Cazurile raportate în literatura de specialitate confirmă faptul că majoritatea BIA-ALCL sunt diagnosticate într-un stadiu limitat la nivelul implantului și excizia chirurgicală a implantului

și a capsulei acestuia vindeca pacienta. Însă, cazurile local avansate sunt extrem de rare, acesta fiind **primul caz diagnosticat în spitalul Universitar Nuffield din Oxford, UK.**

În Spitalul Universitar Nuffield Oxford s-a prezentat o pacientă în vârstă de **48 de ani, care avea în istoric implanturi mamare submusculare bilaterale pentru augmentare mamară în urmă cu 11 ani. Din istoricul primei intervenții remarcăm faptul că implantele erau texturate, Allergan, cu conținut de silicon, de 295ml, tip ST110.** De asemenea, s-au extras din intervenția chirurgicală inițială și fișele medicale și nu a fost înregistrată nicio complicație perioperator, ulterior vizitele de urmărire la medic au fost în parametri obișnuiți, fără evenimente notabile. Pacienta s-a prezentat la spital în **august 2017 prezentând de aproximativ 6 săptămâni un nodul la nivelul sânelui stâng.** Dintre antecedente personale menționăm depistarea unui fibroadenom mamar drept pentru care s-a efectuat biopsie în trecut pentru confirmare, dar pentru care nu a fost necesară intervenția chirurgicală.

Pacienta prezenta istoric de **cancer de sân în familie, mama acesteia fiind diagnosticată în menopauză la 65 de ani.** Ca antecedente personale fiziologice pacienta a avut două nașteri și nu a alăptat, și, de asemenea, a folosit contracepție pe bază de progesteron timp de 5 ani.

La examinarea clinică s-a detectat o **formațiune tumorală importantă la nivelul sânelui stâng în cadranul supero-intern, fără a părea ruptură a implantului.** De asemenea, în cursul examinării nu se constată contractură capsulară sau alt semn clinic corelat cu implantul mamar. Ulterior s-au efectuat investigații imagistice luând în calcul tabloul clinic, istoricul și vârsta pacientei. **Mamografia nu a decelat imagini suspecte. La evaluare ecografică s-a reconfirmat prezența fibroadenomului mamar drept, iar la nivelul cadranelui supero-intern al sânelui stâng s-au descris multiple mase tumorale care au ridicat suspiciunea de limfom cu celule gigant. Nu s-a identificat colecție lichidiană sau altă anomalie ecografică la nivelul implantului. În cursul examinării ecografice s-a efectuat și puncție biopsie ghidată ecografic pentru a obține un diagnostic de certitudine.**

În cadrul investigațiilor în scop diagnostic s-a efectuat și **RMN mamar bilateral care a descris la nivelul sânelui stâng o masă tumorală imprecis delimitată, lobulată care măsoară 46/35/40mm la nivelul cadranelui supero-intern localizat anterior și superior**

**de capsula implantului, în contact intim cu mușchiul pectoral. S-a identificat de asemenea și o minimă lamă de lichid în jurul implantului de la nivelul sânului stâng. Pentru completarea investigațiilor s-a efectuat și PET-CT care a descris pe lângă masa tumorală de la nivelul sânului stâng cadran supero-intern de 6-7cm și câțiva ganglioni la nivelul axilei stângi de aspect suspect și un mic nodul suspect în lanțul de ganglioni mamari interni. PET-CT-ul a exclus extinderea bolii în alte organe. Ulterior acestei investigații s-a efectuat o biopsie cu ac gros de la nivelul ganglionului axilar stâng suspect.**

Rezultatul histo-patologic a identificat **celule neoplastice gigant cu multiple mitoze**, câteva limfocite mici și eozinofile. Imunohistochimia a confirmat faptul că tumora este CD30 și CD45 intens pozitivă și pozitivă pentru CD2, CD4, CD5 și pentru Granzima B; fondul acestei biopsii a constat în celule T mici reactive. Celulele neoplastice au fost confirmate ALK-1 negativ, CD56 negativ, CK7 și AE1/3 negativ iar indexul MIB1 de proliferare a fost 80%. **Toate aceste informații, corelate ulterior cu biopsia pozitivă pentru ganglionul axilar au pus diagnosticul de BIA-ALCL cu invazie la nivelul ganglionilor axilari, stadiul IIB.**

Având un diagnostic de certitudine prin analizele histologice și imunohistochimice efectuate, cazul a fost discutat în **comisia multidisciplinară incluzând în echipă un hematolog, hemato-oncolog, chirurg de sân, anatomo-patolog specializat pe patologie hematologică și mamară și radiolog, de asemenea.**

Luând în calcul diagnosticul, **stadiul bolii, evaluarea preoperatorie care a arătat un risc de a nu putea rezeca complet chiar și alături de un chirurg toracic, s-a luat în calcul chimioterapia neoadjuvantă cu 6 cure la fiecare 2 săptămâni constând în ciclofosamidă, doxorubicin, vincristină și prednison, ulterior intervenție chirurgicală și radioterapie de consolidare în adjuvanță.**

Pacienta a efectuat chimioterapia neoadjuvantă fără efecte adverse semnificative, cu toleranță bună. Un PET-CT de control s-a efectuat post-chimioterapie și acesta a arătat **răspuns imagistic complet atât la nivelul sânului stâng cât și la nivelul ganglionilor axilari stângi și la nivelul lanțului de ganglioni mamari interni.**

După încheierea celor 6 cure de chimioterapie s-a efectuat **intervenție chirurgicală care a presupus scoaterea ambelor implante mamare în bloc cu capsula acestora sub anestezie generală. Intraoperator nu s-au identificat mase tumorale sau alte aspect**

patologice, însă având în vedere că implantul a fost scos în bloc cu capsula acestuia, analiza ulterioară s-a efectuat în urma examinării anatomo-patologice. La nivelul mușchiului pectoral unde inițial s-a descris o aderență intimă între masa tumorală și acesta nu s-a identificat intraoperator un aspect specific. **Mascoscopic și comparativ, capsula implantului de pe partea stângă, cea afectată de BIA-ALCL a fost mai îngroșată și mai aderentă la implant. Intervenția chirurgicală a fost limitată la nivelul implantelor mamare bilateral și nu s-a recomandat intervenție chirurgicală la nivelul ganglionilor axilari** având în vedere rezultatul PET-CT preoperator care a arătat răspuns imagistic complet.

Recuperarea postoperatorie a pacientei a fost una favorabilă și nu s-au înregistrat complicații postoperatorii. **Rezultatul anatomo-patologic final a arătat că nu există celule maligne la nivelul capsulei implantului, ceea ce a demonstrat un răspuns patologic complet după chimioterapie neoadjuvantă așa cum anticipase și evaluarea imagistică preoperatorie.**

## **11. Concluzii. Noutatea cercetării. Limitele cercetării. Noi direcții și contribuții personale**

**Calitatea vieții pacienților în timpul și după un diagnostic de cancer de sân a devenit o preocupare extrem de importantă a profesioniștilor din domeniul medical. Acest lucru se datorează pe de o parte evoluției terapilor medicale oncologice și a celor chirurgicale care și-au dovedit eficiența de-a lungul timpului prin studii randomizate extrem de valoroase, pe de altă parte, deloc de neglijat, paciențele care trec prin diagnostic de cancer de sân au inclusiv șansa de a se vindeca de această boală. Calitatea vieții acestora însă, poate fi semnificativ influențată pe termen scurt și mediu de tratamentul oncologic și pe termen lung de consecințele tratamentului oncologic, **menopauza precoce, absența unui sân, imaginea corporală, viața sexuală, stima de sine, aspecte funcționale legate de mobilitate umăr/braț, stigmatizarea societății, anxietatea sau depresia etc.** Toate acestea, ca factori individuali sau împreună, au un impact de multe ori ireversibil asupra vieții pacientelor cu cancer de sân.**

Studiul de față și-a propus să analizeze cum tratamentul pentru cancer de sân poate influența în sens pozitiv sau negativ calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân. Studiul comparativ între diferitele tipuri de terapii oncologice sau chirurgicale arată diferențe semnificative pentru paciente. Astfel că pacientele **operate conservator, pacientele operate prin tehnici inovatoare de chirurgie oncoplasică, salvate de la chirurgie radicală și de asemenea pacientele care au efectuat reconstrucție mamară au o calitate a vieții mai bună**. Semnificativ este însă și faptul că **pacientele care și-au conservat sânul printr-o tehnică sau alta au totuși o calitate a vieții mai bună chiar și decât pacientele care au efectuat mastectomie cu reconstrucție**, având scoruri semnificativ mai bune privind reziliența, anxietatea, stresul și depresia posttratament oncologic. În ceea ce privește imaginea de sine și calitatea vieții sexuale, s-a dovedit că o chirurgie limitată duce la rezultate mai bune privind îmbunătățirea calității vieții. Practic, **pacientele care au beneficiat de intervenții chirurgicale conservatoare au raportat o calitate a vieții în general mai bună, în special în ceea ce privește percepția imaginii corporale și a aspectelor funcționale (viața sexuală, durere sau disfuncție a brațului/umărului pe partea operată)**. **Rezultatele studiului de față sugerează că păstrarea sânului contribuie semnificativ la o stare psihologică mai bună și o reintegrare socială și fizică mai rapidă în activitățile zilnice.**

Observăm în studiul actual că pacientele care au trecut prin intervenții radicale de tip **mastectomie raportează în general, un grad mai mare de anxietate și depresie postoperatorie**, corelat cu diagnosticul dar și cu pierderea completă a sânului și cu schimbarea majoră a imaginii corporale. Însa, sunt paciente din aceasta categorie care relatează o liniște mai mare din punct de vedere psihologic, mai ales în legătură cu riscul perceput asupra recidivei cancerului de sân, ceea ce subliniază încă o dată importanța și complexitatea alegerii tratamentului și necesitatea unei consilieri amanunțite pentru a putea gestiona așteptările și temerile fiecărei paciente în parte.

Semnificativ a fost de asemenea în studiul actual și impactul chirurgiei oncoplastice asupra calității vieții pacientelor. **Pentru pacientele cu cancer de sân pentru care s-a optat chirurgie oncoplasică am remarcat beneficiile privind rezultatele estetice, dar și bunăstarea psihologică**. Aceste paciente au raportat o satisfacție crescută privind aspectul sânului posttratament chirurgical, ducând astfel la o **percepție îmbunătățită a imaginii**

**corporale și o mai bună încredere în sine, îmbunătățind și calitatea vieții sexuale și reintegrarea socială.** Se dovedește astfel că utilizarea principiilor de chirurgie oncologică împreună cu tehnicile de chirurgie plastică reduce semnificativ impactul psihologic negativ asociat cu deformarea sânelor postoperator. Acest lucru dovedește faptul că utilizarea **chirurgiei oncoplastice în practica uzuală pentru pacientele cu cancer mamar oferă, pe lângă beneficiile unei siguranțe oncologice standard conform protocoalelor pentru cancer de sân, și un rezultat estetic semnificativ îmbunătățit față de tehnicile convenționale chirurgicale.** Tehnicile oncoplastice permit astfel personalizarea tratamentului chirurgical în funcție și de nevoile estetice și psihologice ale fiecărei paciente, subliniind încă o dată rolul **echipei multidisciplinare supraspecializate în tratamentul cancerului de sân.** Integrarea chirurgiei oncoplastice în practica curentă devine astfel esențială în a asigura rezultate optime atât din punct de vedere al tratamentului oncologic, cât și pentru îmbunătățirea calității vieții după un diagnostic de cancer de sân.

Această teză evidențiază încă o dată importanța luării în considerare a impactului pe termen lung asupra calității vieții pacientelor cu cancer de sân atunci când se alege între chirurgie conservatoare și chirurgie radicală. Abordarea multidisciplinară nu se referă în această situație doar la medici oncologi, chirurghi oncologi, radiologi, anatomo-patologi sau genetician, ci subliniază și importanța existenței unor consilieri specializați și psihologi care pot trata și evalua pacienți oncologici, astfel încât să asigurăm cele mai bune șanse privind diagnosticul de cancer de sân, dar și pentru a asigura cea mai bună calitate a vieții posttratament pentru aceste paciente.

**Suplimentar, efectuarea unui studiu privind impactul testării genetice la pacientele cu cancer de sân demonstrează un alt pivot important în personalizarea tratamentului și în managementul riscului familial.** Pentru pacientele la care s-au identificat mutații genetice în genele de susceptibilitate pentru cancerul de sân permite o evaluare importantă a riscului de recidivă sau de apariție a altor cancere, **contribuind semnificativ la adoptarea unor strategii atât în scop terapeutic, cât și preventiv cât mai bine adaptate.** Aceste paciente beneficiază de opțiuni chirurgicale proactive, profilactice și terapeutice cât mai bine adaptate, cum ar fi mastectomia profilactică contralaterală sau anexectomia bilaterală. De asemenea, monitorizarea este mai frecventă decât standardul și pentru paciente poate reduce semnificativ gradul de anxietate legat de riscul de recidivă sau de apariție a unui nou cancer



îmbunătățind clar calitatea vieții pe termen lung.

De asemenea, aceste paciente pot beneficia de consiliere genetică și sprijin psihosocial adecvat și adaptat pentru ele și familiile lor, ceea ce ajută în general în luarea deciziilor privind chirurgia profilactică sau strategiile de prevenție ale lor și ale membrilor familiei de asemenea. Abordarea aceasta integrată duce la creșterea gradului de conștientizare și educare în rândul familiilor cu predispoziție genetică la dezvoltarea cancer de sân și la adoptarea unor strategii eficiente de prevenție însoțite de un sprijin emoțional adaptat și eficient. Practic, testarea genetică nu doar îmbunătățește rezultatele clinice, dar sprijină un model de îngrijire cuprinzător, personalizat pentru fiecare pacient în parte, ceea ce devine esențial în abordarea complexității diagnosticului de cancer mamar.

Studiile de caz privind patologiile rare, cum ar fi tumora Phyllodes malignă în sarcină, BIA-ALCL și boala Rosai-Dorfman, subliniază importanța diagnosticării timpurii și a unei conduite personalizate. Aceste patologii, datorită rarității lor, prezintă provocări semnificative pentru clinicieni, incluzând dificultăți în diagnosticare și lipsa unor ghiduri clare de tratament. Identificarea corectă și promptă a acestor afecțiuni este esențială pentru a oferi pacienților cele mai bune șanse de recuperare și pentru a minimiza complicațiile pe termen lung.

În cazul **tumorii Phyllodes maligne în sarcină, conduita trebuie să echilibreze necesitatea tratamentului oncologic al mamei cu protecția fătului.** Deciziile terapeutice personalizate, care iau în considerare vârsta sarcinii și agresivitatea tumorii, sunt esențiale pentru optimizarea rezultatelor materne și fetale. **Pentru BIA-ALCL, o afecțiune rară asociată cu implanturile mamare, tratamentul personalizat implică de obicei excizia chirurgicală completă a capsulei implantului, adesea combinată cu terapii adjuvante, cum ar fi chimioterapia sau radioterapia, în funcție de stadiul bolii.** Conduita personalizată, bazată pe o evaluare comprehensivă a fiecărui caz, este crucială pentru a asigura că pacienții primesc cea mai adecvată și eficientă îngrijire, minimizând riscul de recurență și maximizând calitatea vieții. **Aceste studii de caz subliniază nevoia continuă de cercetare și colaborare interdisciplinară și multidisciplinară pentru a dezvolta ghiduri mai clare și mai eficiente pentru gestionarea patologiilor rare.**

Studiul de față ne arată că există încă multiple aspecte în ceea ce privește diagnosticul, și tratamentul holistic al cancerului de sân. Există numeroase aspecte care pot fi ajustate în

scopul îmbunătățirii calității vieții pacientelor cu cancer de sân. **Subliniez faptul că pe lângă aspectele medicale privind tratamentul cancerului de sân, există aspecte psihologice extrem de importante care trebuie luate în calcul și care au un impact semnificativ asupra pacientelor cu cancer de sân.**

Există câteva direcții viitoare care au ca scop îmbunătățirea calității vieții pacientelor cu cancer de sân și pentru care cercetările viitoare pot aduce informații prețioase.

- Consider că o **educație în rândul populației poate să crească gradul de conștientizare asupra incidenței crescute a cancerului de sân**, mai ales pentru țări precum România, unde politica de screening mamar nu este încă implementată corespunzător. Pacientele trebuie să conștientizeze că o detecție precoce a unui cancer de sân îmbunătățește șansele de vindecare, calitatea vieții în general și ajută la reintegrarea mai rapidă în viața socio-profesională
- Deciziile de tratament ar trebui să fie bine echilibrate și însoțite de o **consiliere temeinică a pacientelor**, luând în calcul faptul că tipul de intervenție chirurgicală poate să lase o amprentă importantă asupra calității vieții pacientelor cu cancer de sân, nu doar pe termen scurt și mediu, dar și pe termen lung (având în vedere că actual, cancerul de sân are în general un prognostic bun, existând multiple opțiuni terapeutice de succes). Pacientele ar trebui atent consiliate și educate astfel încât să înțeleagă că sunt **parte activă a deciziei terapeutice** tocmai pentru a putea adapta terapiile la nevoile pacientelor.
- Deși există ghiduri internaționale privind diagnosticul și tratamentul cancerului de sân, în țări precum **România, lipsesc programele de screening, și uniformitatea ghidurile standardizate la nivel național**. O astfel de standardizare ar duce și la o coerență mai mare în luarea deciziilor terapeutice cât mai personalizat și adaptat tipului de diagnostic pentru fiecare pacientă în parte. **Rezultatele clinice și calitatea vieții sunt semnificativ mai bune atunci când conduita terapeutică se face în mod personalizat și adaptat nevoilor fiecărui pacient.**

Subliniez în primul rând faptul că aspectul social este extrem de important atunci când efectuăm studii în rândul pacienților diagnosticați cu cancer. În România există un important aspect privind **stigmatizarea și rușinea pe care o simt pacientele diagnosticate**

**cu cancer de sân. Suplimentar, aceste paciente care trec printr-un astfel de diagnostic trec prin multiple schimbări corporale, au dificultăți în a vorbi despre schimbările corporale, despre afectarea vieții sexuale sau alte dificultăți asociate acestui diagnostic.** Toate acestea nu fac decât să accentueze stigmatizarea și izolarea socială, făcând mai greu de acceptat un astfel de diagnostic și consecințele lui.

O altă provocare importantă pentru pacientele din România este faptul că nu există o educație a populației în ceea ce privește medicina preventivă și tipurile de screening recomandate. Pentru că nu există un program național de screening, pacientele nu cunosc necesitatea de a efectua investigații imagistice specifice, iar lipsa informației și un interes scăzut în educația populației duce la diagnostic în stadii tardive care de multe ori necesită tratamente mai agresive, chirurgie mai radicală și care rezultă într-o calitate a vieții mult mai afectată pe termen scurt, dar și pe termen lung. **O pacientă diagnosticată într-un stadiu incipient va putea beneficia de o intervenție chirurgicală conservatoare, poate chiar chirurgie oncoplastică; și mai mult decât atât, ar putea inclusiv să evite chimioterapia dacă avem un diagnostic precoce într-un stadiu incipient. Pe de altă parte, există o tendință de a lua decizii extreme atunci când apare un astfel de diagnostic.** Impactul psihosocial poate fi atât de important, încât pacientele iau decizii terapeutice radicale, **preferă intervenții radicale din dorința de vindecare și de a încerca tratamentul maximal de frica unei eventuale recidive.** Însa majoritatea pacientelor nu cunosc implicațiile reale pe termen lung ale unei astfel de decizii, iar pentru pacientele care ajung să fie considerate vindecate de cancer de sân, regretul deciziei radicale survine în multe dintre cazuri având în vedere similaritatea statisticilor mastectomie vs chirurgie conservatoare însoțita de radioterapie în adjuvantă ca supraviețuire și risc de recidivă.

Existența unui ghid național, dar în paralel și a unei heterogenități și laxități în deciziile terapeutice, absența unor echipe multidisciplinare în multe dintre unitățile medicale care tratează paciente cu cancer de sân, duce la o lipsă de unitate în deciziile terapeutice, ceea ce reprezintă un dezavantaj pentru paciente în primul rând. Rămâne important de subliniat în continuare că **individualizarea tratamentului reprezintă cheia și viitorul în optimizarea rezultatelor clinice și îmbunătățirea calității vieții pacientelor cu cancer de sân.**

Limitările studiului de față ar fi, în primul rând marimea lotului de studiu, mai ales când comparăm cu loturile existente în literatura de specialitate. Mai mult decât atât, lotul din România nu se poate compara în mod direct cu cel din UK având în vedere că design-ul studiilor este diferit, unul fiind retrospectiv și cel din urmă prospectiv. De asemenea, studiul efectuat pe pacientele din România a fost pe o durată scurtă de timp, comparativ cu studiul din UK, datele colectate pot fi incomplete sau inconsistente, având în vedere că se bazează pe răspunsuri date de pacienți și nu sunt colectate prin evaluarea dosarelor medicale ale pacientelor. De asemenea, lotul nostru de studiu este relativ heterogen având în vedere că a fost adresat tuturor pacientelor cu cancer de sân care au avut acces la chestionar în mediul online, ceea ce a dus la includerea unor pacienți din centre oncologice diferite. De asemenea, nu există date medicale concrete, ci chestionarul se bazează pe relatarile pacientelor (motiv pentru care nici nu s-au solicitat astfel de date).

**Punctele forte de menționat sunt în primul rând faptul că au fost utilizate în toate studiile de evaluare a calității vieții chestionare standardizate internaționale**, care ne permit astfel **corelarea și interpretarea într-un context mai larg și compararea cu alte loturi de pacienți tratați în alte centre oncologice pentru cancer de sân**. Mai mult, studiul de față **aduce informații importante asupra impactului diagnosticului de cancer asupra afecțiunilor emoționale și de asemenea impactul socio-emotional asupra pacientelor cu cancer de sân în România**. Rezultatele studiului pot fi valorificate pe de o parte pentru a ajuta specialiștii în domeniu să realizeze importanța personalizării tratamentului și integrarea pacientului în decizia terapeutică, pe de altă parte ar putea contribui la dezvoltarea unor programe de screening și suport al afecțiunilor emoționale existente sau asociate unui diagnostic de cancer, implicit la pacientele cu cancer de sân. Integrarea unor specialiști în domeniu precum psihoterapeuți sau psihiatri ar putea aduce un avantaj în îngrijirea holistică a pacientelor cu cancer de sân, cu scopul final nu doar de a trata boala numită cancer de sân, dar și pentru a putea îmbunătăți calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân în timpul tratamentului, dar și pe termen lung după diagnostic. Considerăm util acest studiu inclusiv în a ghida formarea unor grupuri de suport pentru pacientele cu cancer de sân și dezvoltarea unor terapii de grup sau chiar dezvoltarea unor strategii de suport emoțional pentru specialiștii în domeniu dedicate pacientelor cu cancer de sân. Acest lucru se poate traduce nu doar prin îmbunătățirea calității vieții pacientelor cu cancer de sân,

dar ar putea avea un impact social semnificativ privind reintergrarea în societate a acestor paciente după diagnostic și minimizarea stigmatizării acestora.

Rezultatele studiului de față demonstrează faptul **ca intervenția chirurgicală pentru cancerul de sân are un impact important asupra calității vieții pacientelor diagnosticate cu cancer de sân. Durerea și oboseala cronică sunt de asemenea factori semnificativi în evaluarea calității vieții acestor paciente, fiind dintre cele mai frecvente simptome pe care pacientele le menționează ca având un impact negativ. Evaluarea calității vieții acestor paciente a demonstrat faptul că suportul social și o reziliență crescută determină efecte pozitive asupra percepției și calității vieții pacientelor cu cancer de sân. Pacientele care au suportul social și familial adecvat și au o reziliență crescută, au și o calitate a vieții mai bună.**

**Tipul de intervenție chirurgicală are un impact semnificativ mai ales pe termen lung**, deoarece studiile arată că o intervenție conservatoare oferă pacientelor un impact mai mic asupra imaginii corporale, stimei de sine și o viață sexuală mai puțin afectată. Dezvoltarea **tehnicilor de chirurgie oncologică a dus la creșterea numărului de paciente care pot beneficia de intervenții chirurgicale conservatoare, oferind posibilitatea unei calități a vieții mai bune pe termen scurt, dar și pe termen lung.** Integrarea pacientelor în decizia terapeutică, echipa multidisciplinară și integrarea unor specialiști în psihoterapie ar putea duce la rezultate clinice și psiho-sociale mult îmbunătățite pentru pacientele cu cancer de sân.

**Cazuistica rară în patologia mamară are de asemenea un impact important asupra pacientelor și a profesioniștilor în domeniu, fiind nu doar o provocare clinico-chirurgicală, dar având în vedere lipsa ghidurilor clare pentru aceste patologii extrem de rare, echipa multidisciplinară devine un pivot esențial în deciziile terapeutice ulterioare pentru rezultate optime ale pacientelor. Cancerul de sân asociat sarcinii devine o patologie diagnosticată mai frecvent prin prisma faptului că multe paciente aleg să conceapă la o vârstă mai înaintată decât în urma cu câteva decade. Pentru cancerul de sân depistat în cursul sarcinii există ghiduri, însă provocarea pe care clinicienii și chirurgii o întâmpină o reprezintă de fapt momentul diagnosticului raportat la vârsta sarcinii și faptul că există de multe ori doi pacienți care necesită îngrijiri speciale în context oncologic, viitoarea mamă și fătul.**

Pe de alta parte, utilizarea la scară largă a tehnicilor de chirurgie plastica în scopul augmentării mamare a dus și la creșterea riscului pe termen lung de apariție a unor boli foarte rare precum limfomul anaplastic cu celule gigant asociat implanturilor mamare. Această patologie rămâne importantă ca impact nu doar asupra pacientelor care primesc acest diagnostic, dar și o problemă de etică în utilizarea implantelor texturate în viitor.

**Toate acestea duc la dezvoltarea unor tehnici de screening mai bune, la integrarea activă a pacienților în deciziile terapeutice și, de asemenea, integrarea unor specialiști din domeniul psihologiei pentru oferirea unui suport real femeilor care trec printr-un diagnostic de cancer de sân.**

### **Direcții viitoare**

- Tratament personalizat și strategii care să îmbunătățească activ calitatea vieții pacientelor care trec prin intervenții chirurgicale/tratamente oncologice agresive
- Reducerea ratei de intervenții chirurgicale radicale prin depistarea precoce a cancerului de sân
- Reducerea efectelor secundare ale tratamentului oncologic, atât din punct de vedere fizic, al simptomelor, cât și prin oferirea unui suport emoțional adecvat
- Creșterea gradului de conștientizare în populație asupra screeningului și importanței acestei patologii care este frecventă în rândul populației feminine în general
- Identificarea unor strategii reale de a crește reziliența în rândul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân
- Identificarea unor factori de protecție/de risc privind afecțiunile psiho-emoționale precum stresul, anxietatea și depresia în rândul femeilor cu cancer de sân
- Evaluarea impactului unui diagnostic de cancer de sân și tratarea unor patologii psiho-emoționale eficient pentru a putea oferi o stare de bine emoțional pacientelor cu cancer mamar

- Identificarea unor strategii eficiente de a reduce afecțiunile psiho-emoționale și îmbunătățirea calității vieții pacientelor cu cancer de sân prin integrarea unor specialiști în domeniu ce pot oferi expertiza lor și suportul necesar pacientelor
- Integrarea și specializarea chirurgilor oncologi în chirurgie oncoplastică pentru a putea oferi pacientelor cele mai bune și sigure opțiuni terapeutice, atât din punct de vedere oncologic, cât și din punct de vedere estetic, ce poate duce la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții și a percepției acestora asupra intervenției chirurgicale în general.

## BIBLIOGRAFIE

1. Benson, John R., and Maria Totlis. Rationale and techniques for skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4.6:261–72.
2. Roy PG, Mustata L, Hu J, Phillips B, Parulekar V, Bhattacharyya M, et al. Partial Breast Reconstruction with Lateral Chest Wall Perforator Flap to Facilitate Breast Conservation in Breast Cancer: First 100 Cases with Cancer Outcomes at 8 Years Follow-Up and the Lessons Learned. *Cancer Manag Res.* 30 decembrie 2021;13:9453–66.
3. Silverstein MJ, Mai T, Savalia N, Vaince F, Guerra L. Oncoplastic breast conservation surgery: the new paradigm. *J Surg Oncol.* iulie 2014;110(1):82–9.
4. Benson, John R., and Maria Totlis. Rationale and techniques for skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4.6:261–72.
5. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 10 august 2017;377(6):523–33.
6. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* noiembrie 2011;378(9804):1707–16.
7. Whelan, Timothy J., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362.6:513–20.
8. Amant, F., et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer.* 2012;48(1):1–12.
9. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA.* 15 martie 1971;215(11):1777–85.

10. Polednak AP. Trends in, and predictors of, breast-conserving surgery and radiotherapy for breast cancer in Connecticut, 1988-1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2002;53(1):157–63.
11. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A, Rocco N, Zachariae R. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival. *Ann Surg Open Perspect Surg Hist Educ Clin Approaches.* decembrie 2022;3(4):e205.
12. Lyons JM, Chu QD, Hsieh MC, Wu XC. Breast-Conserving Therapy vs Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer: Should We Re-Evaluate the Current Treatment Paradigm?: Reply to Jatoi. *J Am Coll Surg.* mai 2021;232(5):801.
13. Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, DeSnyder SM, Caudle AS, Shaitelman SF, et al. Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. *JAMA Surg.* 1 iunie 2022;157(6):e220631.
14. Huynh V, Yang J, Bronsert M, Ludwigson A, Ahrendt G, Kim S, et al. Choosing Between Mastectomy and Breast-Conserving Therapy: Is Patient Distress an Influencing Factor? *Ann Surg Oncol.* decembrie 2021;28(13):8679–87.
15. Rosenberg SM, Dominici LS, Gelber S, Poorvu PD, Ruddy KJ, Wong JS, et al. Association of Breast Cancer Surgery With Quality of Life and Psychosocial Well-being in Young Breast Cancer Survivors. *JAMA Surg.* 1 noiembrie 2020;155(11):1035–42.
16. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.* 10 decembrie 2012;141(2–3):343–51.
17. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* august 2020;77(2):181–5.
18. Iancu G, Gica N, Mustata LM, Panaitescu AM, Vasile D, Peltecu G. Rosai–Dorfman Disease: Breast Involvement—Case Report and Literature Review. *Medicina (Mex).* 27 octombrie 2021;57(11):1167.
19. L\* M, G C, D I, V P, Pg AR and R. A Case Report of a Node Positive Breast Implant Associated “Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Int J Transplant Plast Surg [Internet].* 17 septembrie 2020 [citat 13 iulie 2024];3(2). Disponibil la: <https://www.medwinpublishers.com>
20. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobágyi GN. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist.* 2003;8(2):141–8.
21. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 august 2000;406(6797):747–52.



## Listă lucrări științifice

1. **Mustață LM**, Peltecu G, Gică N, Botezatu R, Iancu G, Gheoca GD, Cigăran R, Iordăchescu DA, Evaluation of quality of life and socio-emotional impact of oncological treatment among patients with breast cancer, Journal Of Medicine and Life, June 2024, DOI 10.25122/jml-2024-0238 (Capitolul 10.1)
2. **Mustață LM**, Peltecu G, Mugescu DC, Nedelea FM, Median DM, Single Center Experience of Genetic Testing in Patients Undergoing Breast Cancer Treatment, MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2024; 19(2): 239-246  
<https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.2.239> (Capitolul 10.1)
3. **Mustață L**, Gică N, Botezatu R, Chirculescu R, Gică C, Peltecu G, Panaitescu AM. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast and Pregnancy: A Rare Case Report and Literature Review. Medicina (Kaunas). 2021 Dec 26;58(1):36. doi: 10.3390/medicina58010036. PMID: 35056344; PMCID: PMC8780966.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35056344/> (Capitolul 10.2)
4. **Mustata L**, Collins G, Ilie D, Parulekar V, Adams R, Roy PG, A Case Report of a Node Positive Breast Implant Associated – Anaplastic Large Cell Lymphoma, International Journal of Transplantation & Plastic Surgery, Volume 3, Issue 2, November 2019, DOI: 10.23880/ijtps-16000138  
  
Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://medwinpublishers.com/IJTPS/IJTPS16000138.pdf (Capitolul 10.2)
5. Roy PG, **Mustata L**, Hu J, Phillips B, Parulekar V, Bhattacharyya M, Harris A, Oliveros S. Partial Breast Reconstruction with Lateral Chest Wall Perforator Flap to Facilitate Breast Conservation in Breast Cancer: First 100 Cases with Cancer Outcomes at 8 Years Follow-Up and the Lessons Learned. Cancer Manag Res. 2021 Dec 30;13:9453-9466. doi: 10.2147/CMAR.S321192. PMID: 35002323; PMCID: PMC8722541.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002323/> (Capitolul 10.1)

6. Iancu G, Gica N, **Mustata LM**, Panaitescu AM, Vasile D, Peltecu G. Rosai-Dorfman Disease: Breast Involvement-Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 27;57(11):1167. doi: 10.3390/medicina57111167. PMID: 34833385; PMCID: PMC8624438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833385/> (Capitolul 10.2)