MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICA
INSTITUTUL ONCOLOGIC

Cu titlu de manuscris
C.Z.U. : 618.19-006.6-089..625.277..615.849.

URECHE CORNELIU

REABILITAREA CHIRURGICALĂ A PACIENTELOR CU CANCER AL GLANDEI MAMARE SUPUSE TRATAMENTULUI COMPLEX

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

Chisinau, 2015

Teza a fost elaborată in cadrul laboratorului Diagnostic si Management al Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova.

Conducator științific : **Cernat Victor,** doctor habilitat în medicină, profesor cercetător

Cosultant științific: **Hotineanu Adrian,** doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Referenți oficiali:

Mereuță Ion - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Brașoveanu Vlad - doctor în medicină, conferenţiar universitar, România

Componența consiliului științific specializat:

Țîbîrnă Gheorghe - președinte, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al AȘM

Munteanu Angela - secretar științific, doctor în medicină, conferenţiar cercetător

Membrii consiliului științific specializat:

Mişin Igor - doctor habilitat în medicină, profesor cercetător

Rotaru Natalia - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Punga Jana - doctor în medicină, conferenţiar cercetător

Susținerea va avea loc pe data de 10.11.2015 orele 14.00 in Ședinta Consiliului Științific Specializat D - 52.321.20 - 04 din cadrul IMSP Institutul Oncologic
(str. N. Testemitanu nr.30, mun. Chișinau, MD 2025, Republica Moldova).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la Bibililoteca Națională a Republicii Moldova și pe web site-ul www.cnaa.acad.md

Autoreferatul a fost expediat la 06.10. 2015.

Secretar stiintific

al Consiliului Stiintific Specializat

D - 52.321.20 - 04 doctor în medicină

conferențiar cercetător _____ **Munteanu Angela**

Conducator științific

doctor habilitat în medicină,

profesor cercetător _____ **Cernat Victor**

Consultant științific

doctor habilitat în medicină,

profesor universitar. _____ **Hotineanu Adrian**

Autor _____ **Ureche Corneliu**

© Ureche Corneliu, 2015

Repere conceptuale ale cercetării.

Actualitatea temei. CGM actualmente, reprezintă cea mai frecventă formă de cancer la femei, constituind o problemă majoră cu impact global în sănătatea publică [18]. În ultimii ani creşterea morbidităţii şi a mortalităţii din cauza CGM a produs pierderi economice colosale. Potrivit datelor statistice în Republica Moldova, CGM este principala cauză de mortalitate prin tumori maligne la femei. Anual se înregistrează 837-895 cazuri noi, reprezentând 22% din morbiditatea oncologică anuală. Prevalenţa morbidităţii în anul 2011 a constituit 475.2 la 100 000 de femei sau 8 816 bolnave. Vîrsta medie de îmbolnăvire în Republica Moldova este de 58 de ani. În structura morbidităţii oncologice în anul 2010, CGM este pe locul trei cu 10.4‰, pe primul loc plasîndu-se cancerul colorectal cu 12.8‰, iar pe locul doi fiind cancerul pulmonar cu 10.6‰ [3, 18, 20].

O analiză a datelor furnizate de Cancer Registru National, pentru ultimii ani, în structura morbidității generale prin tumori, CGM a crescut de la 10,6 pîna la „picul" 11,5% (valoarea maxima pentru ultimii 5 ani pentru Republica Moldova). Aceeași sursă indică o morbiditate de 969 paciente, cu 10% mai mare decît anul precedent (871 cazuri), această creștere bazinduse exclusiv pe stadiile II, III si IV. Mortalitatea prin cancer al glandei mamare a crescut pe parcursul ultimilor 5 ani de la 483 (total 5658 paciente) pîna la 525 (total 5835 paciente), adica de la 8,5% la 9%. Totodată prevalența CGM a scăzut de la 19,4% la 19% (8324 femei din 42946 totalitatea generala in anul 2009 si 9074 femei din 47604 totalitatea generală in 2013). La rubrica supraviețuirea pacientelor diagnosticate cu cancer al glandei mamare, pentru o perioadă de 5 ani și mai mult, a fost inregistrată o creștere constantă si stabilă de la 20% pînă la 21,7% in perioada ultimilor cinci ani (4138 femei in 2010, pînă la 4723 femei in 2013).

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor cercetate.

R.M. este o etapă importantă în reabilitarea pacientelor cu CGM, care au primit tratament chirurgical radical. Efectul invalidizant al mastectomiei duce la formarea dereglărilor psihice stabile, care intensifică şi mai mult dezadaptarea pacientelor în sfera familială, socială şi psihologică. [1, 5, 6, 8]

RMI sau RMT permite femeii să ducă o viaţă completă, îmbunătăţeşte semnificativ calitatea vieţii şi ce este foarte important din punct de vedere oncologic nu influenţează rezultatele supravieţuirii pacientelor cu CGM. Alegerea metodei de reconstrucţie se determină în dependenţă de factorii somatici, oncologici şi plastici. Multitudea de tehnici chirurgicale existente pentru R.M. dă posibilitatea de a efectua R.M. la fiecare pacientă cu CGM. Sperăm că experienţa noastră, care a fost redată în lucrare, v-a fi de folos doctorilor şi v-a permite utilizarea mai pe larg a R.M. în chirurgia CGM. [5, 6, 8]

O R.M. cu succes, este rezultatul alegerii corecte a tehnici chirurgicale de către pacientă şi chirurg, a efectuării investigaţiilor clinice preoperatorii minuţioase pentru excluderea unor maladii şi a monitorizării postoperatorie adecvată a pacientelor [3, 13, 15, 31, 32, 33]. Experienţa noastră practică şi a altor cercetători ne permite să recomandăm preponderent RMI, fiindcă aceasta însăşi reprezintă o etapă de reabilitare importantă. Ea diminuiază semnificativ stresul psihic şi dă posibilitatea pacientei de-a se adapta mai rapid la tratamentul chirurgical radical efectuat pentru CGM. [5, 6, 24, 27]

Unicul mod eficient de a ameliora calitatea vieţii pacientelor cu CGM este R.M. a sînului pierdut după mastectomie cu ajutorul diferitor metode plastice. Collins K.[16]. În anul 2011 pe baza studiului a 175 de paciente după R.M. cu utilizarea ţesuturilor autologe, a evidenţiat că intervenţiile plastice reconstructive îndeplinesc funcţia cosmetică, de asemenea reprezintă o componentă importantă în reabilitarea pacientelor cu mastectomie. La 92 % de femei s-a atestat reducerea tensiunii psihoemoţionale, au apărut motive pentru ameliorarea rolului în familie şi în relaţiile sexuale. După acelaşi autor toate intervenţiile chirurgicale de RM a GM nu reduc durata vieţii pacientelor care au suportat mastectomie pentru CGM.

Cu toate că primele R.M. au mai mult de 100 de ani, în prezent rata femeilor care au suportat ME şi care ulterior optează pentru o R.M. în diferite state este diferită şi este în crestere în ultimile două decenii. Efectuarea intervenţiilor chirurgicale pentru R.M. după mastectomie pentru CGM, trebuie în primul rînd să se supună principiilor oncologice.
Metoda chirurgicală aplicată şi termenul de efectuare a acesteia sunt în dependenţă directă de tipul şi răspîndirea tumorii şi în special de terapia specifică efectuată şi planificată pentru viitor. Operaţiile chirurgicale utilizate pentru R.M. sunt o etapă importantă în reabilitarea femeilor după tratamentul radical al CGM. După părerea cercetătorilor străini precum Choi M., 2013 [14], Hölmich LR, 2008, Jiang Y-Z., 2013[24], R.M. nu influenţează rata de supravieţuire a acetui grup de pacienţi bolnavi oncologic.

Reconstrucție de sân este o metodă eficientă de a elimina tulburări mintale și o parte integrantă de reabilitare medicală, socială și psihologică. Conform studiilor, după reconstrucție starea psihologică se îmbunătățește în 80-90% de femei (anxietate redusă, un sentiment de încredere, o dorință de a planifica un viitor), și mulți pacienți ar fi de acord să efectueze reconstrucție simultan cu mastectomie acolo unde este posibil. S-a arătat că informarea pacientei despre posibilitatea de reconstrucție în faza de diagnosticare în perioada preoperatorie îmbunătățește semnificativ starea ei psihologica. Cu toate acestea, în țara noastră, doar 3% dintre femei care au suferit mastectomie erau suficient informate cu privire la posibilitățile de reconstructie mamară și sunt dispuși să treacă prin această etapă de reabilitare chirurgicale [5, 6].

Fecare din metodele chirurgicale descrise au avantajele și dezavantajele lor. Ca rezultat, devine clară importanța optimizării managenentului tratamentului multimodal complex CGM, atât din punct de vedere a rezultatului clinic final al patologiei de bază, rezultatul cosmetic și estetic a tratamentului reconstructiv, cât și rezultatul economic (minimizarea cheltuielelor de durată în sistemul de sănătate) [28, 32, 34].

Scopul studiului este optimizărea managementului tratamentului multimodal complex CGM, atât din punct de vedere a rezultatului clinic final al patologiei de bază, rezultatul cosmetic și estetic a tratamentului reconstructiv.

Obiectivele lucrarii:

- A studia indicaţiille absolute si relative la pacientele ce necesita reconstrucţia glandei mamare.
- A stabili managementul chirurgical, frecvența și originea complicaţiilor apărute după reabilitarea chirurgicală a pacientelor cu cancer mamar supuse tratamentului complex.
- A analiza rezultatele imediate şi la distanţă ale tratamentului reabilitaţional la aceşti pacienţi.
- A aprecia parametrii ameliorării calităţii vieţii la pacientele supuse reconstrucţiei glandei mamare.

Metodologia cercetării stiințifice. Studiul științific cuprinde paciente, care au fost supuse ratamentului multimodal complex, inclusiv și reconstrucție mamară, la care a fost stabilit CGM în diferite stadii conform clasificației TNM. Pentru studiu și realizarea scopului acestei lucrări au fost selectate 92 de paciente, dintre care lotul A (lotul de cercetare) 46 de paciente cu CGM, la care după un tratament complex la IMSP IO și IMSP SCR în perioda: 20 mai 2008 - 17 februarie 2012 s-au efectuat R.M. și lotul B (lotul de control) 46 de paciente cu CGM la care s-a efectuat tratament complex fără de afi efectuat RM. Studiul efectuat a fost monocentric, deschis, prospectiv cu comparația diferitelor metode de tratament chirurgical și consecutiv reconstrucție mamară la paciente cu CGM. Luînd în considerare caracterul prospectiv al studiului au fost analizate în dinamică rezultatele tratamentului chirurgical aplicat. Toate pacientele au trecut investigaţiile standarte, diagnosticul de CGM a fost stabilit în 100% cazuri.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova pe materialul propriu a fost elaborat tratament chirurgical reconstructiv de elecție la paciente cu cancer al glandei mamare supuse tratamentului complex în dependență de stadiu a maladiei și tehnicii de mastectomiei, durata și frecvența radioterapiei și chimioterapiei.

Problema ştiinţifică soluţionată: Au fost apreciate rezultatele precoce şi la distanţă consecutiv tratamentului chirurgical efectuat. Am analizat evoluţia clinico-paraclinică a pacientelor cu CGM în dependenţă de tratamentul specific primit şi stadiul maladiei.

Semnificaţia teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării: Studiul efectuat a permis demonstrarea contribuţiei individuale a diverselor metode de tratament chirurgical reconstructiv la paciente supuse mastectomiei, chimio- şi radioterapiei a CGM în elaborarea tacticii ulterioare de diagnostic şi tratament. Analiza reuşitei corecţiei chirurgicale a glandei mamare în aspect prospectiv, fiind evaluate 3 puncte temporale (la externare, peste 3 luni şi 12 luni) pentru a determina succesul intervenţiei chirurgicale de R.M. Studiul efectuat a demonstrat superioitatea stării psihoemoţionale şi reintegrării sociale, familiare pacientelor cu CGM supuse tratamentului complex susţinut de operaţie reconstructivă.

Rezultatele stiinţifice principale inaintate spre susţinere.

- Studiul efectuat permite selectarea grupelor de paciente, care vor fi supuse tratamentului de reconstrucţie al glandei mamare.
- Rezultatele cercetărilor permite aplicarea algoritmului de diagnostic ce va stabili criteriile pentru aprecierea tehnicii chirurgicale de elecţie pentru fiecare grup din paciente de referinţă.
- Rezultatele cercetărilor permite aplicarea algoritmului de tratament managementului chirurgical.
- Este implementat un tratament chirurgical ce duce la restabilirea organului şi reabilitarea psihosomatică şi socială a pacientei.

Implementarea rezultatelor stiinţifice.

Rezultatele lucrării au fost implementate în clinicile catedrei Oncologie (Institutiei Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic), Catedrei 2 Chirurgie IP USMF N.Testemitanu IMSP SCR secţie de chirurgie.

Aprobarea rezultatelor ştiinţifice.

Cercetările ştiinţifice şi materialele studiului au fost prezentate şi discutate la 4 foruri naţionale şi internaţionale. Conferinţele anuale ale Colaboratorilor şi Studenţilor USMF ”N. Testemiţanu” în 2011, 2012, 2013,2015 Şedinţele Societăţii Chirurgie ”N. Anestiadi” Republica Moldova în 2012, 2013

Publicaţii la tema tezei. Rezultatele studiului au fost reflectate in 7 lucrari stiintifice, inclusiv articole in reviste recenzate - 4, dintre care fără coautoori - 3, prezentari la conferinţe ştiinţifice naţionale - 2 si internaţionale - 1, 1 brevet de invenţie

Volumul şi structura tezei.

Teza conţine 100 de pagini, inclusiv: întroducere, revista literaturii studiate, patru capitole, concluzii şi recomandări, bibliografie (188 surse), 11 anexe. Materialul tezei este ilustrat cu 33 tabele şi 48 figuri. Declaraţia privind asumarea răspunderii şi CV-ul autorului.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei mamare, reconstrucţie mamară imediata, reconstrucţie mamară tardiva, calitatea vieţii, mastectomie parţială, mastectomie totala, supravieţuire fără recidivă, reabilitare.

CONŢINUTUL TEZEI

1. PROBLEMA CANCERULUI GLANDEI MAMARE LA ETAPA ACTUALĂ. REINTEGRAREA SOCIALĂ ŞI PSIHOSOMATICĂ PACIENTELOR SUPUSE TRATAMENTULUI COMPLEX (REVISTA LITERATURII)

Capitolul I prezintă o sinteză de literatură de specialitate, care se bazează pe 188 de surse bibliografice, de asemenea au fost consultate şi sursele bibliografice mondiale contemporane, România, evaluând datele contemporane de tratament chirurgical a CGM şi posibilităţiile de reconstrucţie mamară, evaluarea psihoemoţională postoperatorie la femei supuse mastectomie, care au urmet sau nu o posibilitate de reconstrucţie mamară. Sunt elucidate necesităţiile de a practica tratament complex a CGM asociat cu o modalitate de reconstrucţie mamară.

Modalitățiile de evaluare diagnostică modernă a CGM, precum și opțiunele moderne de corecție chirurgicală a acestei patologii și metodele de corectare a defectelor cosmetice și estetice urmate acestui tratament radical.

2. MATERIALUL CLINIC SI METODELE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a materialului clinic. Studuil științific cuprinde paciente, care au fost supuse ratamentului multimodal complex, inclusiv și reconstrucție mamară, la care a fost stabilit CGM în diferite stadii conform clasificației TNM. Pentru studiu și realizarea scopului acestei lucrări au fost selectate 92 de paciente, dintre care lotul A (lotul de cercetare) 46 de paciente cu CGM, la care după un tratament complex la IMSP IO și IMSP SCR în perioda: 20 mai 2008 - 17 februarie 2012 s-au efectuat R.M. și lotul B (lotul de control) 46 de paciente cu CGM la care s-a efectuat tratament complex fără de afi efectuat R.M. Studiul efectuat a fost monocentric, deschis, prospectiv cu comparația diferitelor metode de tratament chirurgical și consecutiv reconstrucție mamară la paciente cu CGM. Tot lotul de bolnavele a primit tratament chirurgical, complex în dependenţă de stadiul CGM. R.M. s-a efectuat numai cu consimţământul pacientei iar alegerea intervenţiei reconstructive s-a realizat individual pentru fiecare femeie.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Vârsta adultă (>18 ani)
- Diagnosticul pozitiv a CGM, confirmat clinic-paraclinic (Obligator Morfologic).
- Tratament complex a CGM.
- Dorința paciente de a efectua R.M. și a fi inclusă în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Patologie asociată cronică gravă
- Prezența stărilor critice.
- Prezența metastazelor la distanță.

2.2 Analiza rezultatelor morfologice. Diagnosticul morfologic a reprezentat o etapă importantă în algoritmul diagnostic şi terapeutic al cancerului mamar; el confirmă suspiciunea de cancer mamar şi reprezintă un criteriu important în alegerea tipului de chirurgie precum şi în stabilirea indicaţiilor terapiei neoadjuvante şi adjuvante complementare chirurgiei. Investigaţia morfologică a cancerului de sân se desfăşoară în etape: 1. Examenul morfologic preoperator, care include examenul citologic şi examenul histopatologic extemporaneu. 2. Examenul histopatologic postoperator al piesei de rezecţie. Examenul citologic preoperator presupune examinarea unor frotiuri obţinute din secreţiile mamare patologice sau prin puncţie aspirativă cu ac fin. Principala deficienţă a metodei constă în dificultăţile de interpretare a rezultatelor, determinate de lipsa raporturilor normale dintre celule, fiind în mare măsură dependente de experienţa citologului. Două situaţii particulare cu implicaţii terapeutice trebuie avute în vedere în interpretarea biopsiei: 1. marginile chirurgicale ale biopsiei excizionale pot conţine un cancer 2. multicentricitatea leziunilor maligne (prezenţa carcinomului în alt cadran decât in cel în care se găseşte tumora primară) – 44% din cazuri şi 6-8% din cazuri extensie la sânul opus. Conform formei histologice a CGM în lotul A pacientele au fost grupate în modul următor (Tabelul 1): ductal (30 femei (65,2%), lobular (12 persoane (26,1%), restul variantelor au constituit 8,7% (4 paciente).

Tabelul 1. Ponderea pacientelor conform formei histologice.

Forma histologică	Lotul A	Lotul B
Cancer lobular	12 (26,1%)	13 (28%)
Cancer ductal	30 (65,2%)	32 (69,82%)
Medular	1 (2,18%)	-
Papilar	1 (2,18%)	-
Forme puţin diferenţiate	2 (4,34%)	1 (2,18%)
Total	46 (100%)	46 (100%)

2.3 Dimensiunele tumorii şi stadializarea CGM.

Dimensiunea tumorii (diametrul cel mai mare) reprezintă unul dintre parametrii cei mai importanţi în aprecierea şi încadrarea stadială a cancerului mamar. De aceea, ea trebuie determinată cu exactitate, măsurată cu un instrument culisabil şi trebuie să se ţină seama de faptul că reacţia stromală şi edemul măresc totdeauna dimensiunile reale ale tumorii, care trebuie măsurate şi pe imaginea mamografică sau ecografică. Dimensiunile tumorii pe lotul investigat au variat între 0,5 cm (cea mai mică tumoare decelabilă palpator) şi 7cm diametru. Folosind dimensiunile standardizate în clasificarea stadială TNM pentru categoria T, am constatat că majoritatea tumorilor 73.9% (lotul A şi lotul B) s-au înscris în categoria T2, cu diametrul maxim între 2 şi 5 cm. Pentru celelalte categorii, dimensiunile tumorilor au fost diferite pentru cele două loturi; astfel, în lotul A raportul T3/T1a fost de 4/8 cazuri, ca şi în lotul B, ceea ce se va reflecta şi în abordarea terapeutică.

Tabelul 2. Gruparea pacientelor cu CGM în dependenţă de dimensiunile tumorii.

Dimensiunile tumorii în cm	Lotul A	Lotul B
Mai puţin 2 cm	4 (8.7%)	4 (8.7%)
De la 2 la 5 cm	34 (73.9%)	34(73.9%)
Mai mult de 5 cm	8 (10.9%)	8 (10.9%)
Total	46 (100%)	46 (100%)

Din datele tabelului, se observă că la 4 (8.7%) paciente s-a depistat tumoare mai mică de 2 cm, 8 paciente (10.9%) au avut formaţiuni mai mare de 5 cm.

Dimensiunea tumorii nu reprezintă singurul parametru utilizat pentru definirea categoriei T din clasificarea TNM, el fiind completat de forma şi limitele tumorii, consistenţa, sensibilitatea şi mobilitatea tumorii faţa de tegumente şi planurile subiacente. Caracteristicile clinice ale unei tumori maligne definite în literatură şi înregistrate de noi au fost: forma neregulată, cu limite difuze, consistenţa fermă (83%), inegală, aderenţa la tegumente (38%) şi/sau planurile profunde (25%), nedureroasă. De multe ori însă, unele dintre caracterele de malignitate lipsesc, mai ales în stadiile incipiente, sau uneori, tumori benigne pot prezenta unele din semnele de mai sus, cea ce face ca diagnosticul diferenţial între tumorile maligne şi cele benigne să fie dificil de făcut numai pe criterii clinice.

Al doilea parametru semiologic indispensabil stadializării preterapeutice este evaluarea adenopatiei (categoria N), care trebuie să stabilească dacă adenopatia este sau nu malignă şi în ce categorie de N poate fi încadrată, elementele clinice care ridică suspiciunea de invazie ganglionară fiind: dimensiune > 1 cm, consistenţa dura, neregularitate, ganglioni multiplii sau grupaţi şi fixaţi la ţesuturile adiacente.

Studiul clinic efectuat de noi a relevat absenţa adenopatiei în 24 cazuri 52,17% în ambele loturi de cercetare, adenopatie N0 (ganglioni neinvadaţi), adenopatie N1 în proporţii egale între cele două loturi 22 de cazuri(47,83%) Adenopatia de tip N2 au fost excluși din cercetare în ambele loturi.

Tabelul 3. Caracteristica pacientelor cu CGM după clasificarea TNM

Stadiul procesului	Lotul A	Lotul B	%
T1N0M0	4	4	8.7±4.16
T2N0M0	20	20	43.5±7.31
T2N1M0	14	14	30.4±6.78
T3N1M0	8	8	17.4±5.59
Total	46	46	100%

2.4 Principiile de tratament aplicat la paciente cu CGM supuse R.M.

La toate pacientele s-a indicat tratament în corespundere cu Programa de tratatament a cancerului glandei mamare primar. În program s-au inclus bolnavele cu cancer primar a glandei mamare st. I-III clasificate în următoarele grupe:

- Paciente cu stadiul bolii T1-2N0M0 cu prognostic favorabil tratamentul chirurgical se indică ca prima etapă de tratament.
- Paciente cu stadiul T1-2N0M0 cu semne de prognostic nefavorabil primesc chimioterapie neoadjuvanta. Apoi urmează tratamentul chirurgical.
- Pacientele în premenopauză cu stadiul T1-2N1M0 primesc tratament analogic, dar în cazul prezenţei RE+ şi RP+ se efectuează ovarectomia sau castrarea cu raze, cu utilizarea ulterioară a antiestrogenelor sau inhibitorilor de aromatază în decursul următorilor 2-5 ani. Pacientelor în menopauză se aplică chimioterapia adjuvantă, antiestrogeni sau inhibitori de aromatază indiferent de nivelul receptorilor pentru hormonii steroizi în tumoare + radioterapie.
- Pacientele cu stadiul III al bolii (T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0) se planifică chimioterapia neoadjuvantă 2-6 cure (după necessitate). Apoi urmează tratamentul chirurgical cu radioterapie.
- Pacientele cu stadiul III de boală (T4N1-3M0) cu edemul pielii: se planifică radioterapia pe glanda mamară şi zonele regionare în combinaţie cu chimioterapia după schema standartă. În perioada postoperatorie (în cazul operabilităţii) se efectuează polichimioterapia+radioterapia.

Radioterapia.

În cazul absenţei metastazelor în ganglionii limfatici subaxilari, iradierii sunt supuşi doar ganglionii parasternali. Doza focală unică este de 2 Gr. Doza sumară asupra glandei mamare este de pînă la 50 Gr, la zonele metastazelor regionare - 45 Gr.

Radioterapia CGM răspîndit local.

În zona de iradiere se include toată glanda mamară, ganglionii supraclaviculari, subaxilari şi parasternali în cazul localizării tumorii în cadranele exterioare.

În cazul localizării formaţiunii în zona centrală şi medială împreună cu glanda mamară obligatoriu se iradiază toate zonele metastazării regionale (N1-3) indiferent de nivelul afectării metastatice. Doza unică este de 2 Gr, doza sumară de 44-46 Gr.

Chimioterapie:

Schemele chimioterapiei - în regim CMF: 5-fluoruracil 600 mg intravenos 1,8 zi, Metotrexat 40mg intravenos 1,8 zi, Ciclofosfamid 100 mg/m^2 per os 1-14zi. După schema CAF (preoperator în combinare cu radioterapia) Doxorubicin 30 mg/m^2 intravenos 1 zi, 5- fluouracil 500mg/m^2 intravenos 1,8 zi, Ciclofosfamid 100 mg/m^2 per os 1-14zi. După schemaCMF_2 : Metotrexat 40mg intravenos 1,8 zi, 5- fluoruracil 600 mg/m^2 intravenos 1,8 zi, Ciclofosfamid 600 mg/m^2 i/v 1,8 zi. FAC - Doxorubicin 30 mg/m^2 intravenos 1 zi, 5- fluoruracil 600 mg/m^2 intravenos 1,8 zi, Ciclofosfamid 600 mg/m^2 i/v 1,8 zi. Fiecare 3 săptămâni Indometacin 150 mg per oral/zi din prima zi a tratamentului timp de 1 an fără întreruperi (în rol de modificator).

2.5 Factorii ce influențează asupra calității vieții.

Glanda mamară este un semn de feminitate şi sexualitate, pierderea ei în timpul tratamentului duce la schimbări nefavorabile în viața mentală a unei femei . Pentru femei, care au suportat mastectomie, calitatea vieții este asociată în primul rînd cu ideile sale cu privire la posibilitatea victoriei finale asupra bolii şi în ce măsură va fi capabilă să se simtă ca o femeie completă, de a face față cu treburile de zi cu zi şi cu viața reală . Creșterea supraviețuirei totale şi scăderea indicelor de recidivare, pune întrebări cu privire la calitatea vietii pacientilor, scăderea căroia bruscă este urmată tratamentului radical. Obiectivul tratamentului complet, conform OMS - de a crește numărul de zile cu o calitate acceptabilă a vieții!

În ultimul deceniu, medicii au ajuns la concluzia că, în ciuda faptului că supraviețuirea totală şi fara recidivă sunt factori predominanți pentru bolnavii cu cancer, factorul fundamental este în ultimă instanță calitatea vieții [1, 25, 26] .

Vasiliev S.A. în 2002, în studiul de determinarea statusului mental la femei dupa mastectomie, a demonstrat următoarele concluzii :

1. Mastectomie conduce la tulburări mintale, în 96,1% dintre pacienti.
2. Severitatea acestor afecțiuni au tendința să crească în timp .
3. Reconstrucție mamară este o metodă eficientă de a elimina aceste tulburari mentale .

Evaluarea comparativă a stării psihice înainte și după reconstrucție întârziată a arătat că după restabilirea glandei mamare starea mentală a fost imbunatată cu 80-90% .

Femeia după mastectomie nu ar trebui să-și piardă încrederea în sine înșuși și în abilitățile ei, capacitatea de a restabili sănătatea şi feminitatea. Rezultate medicale a Studiului Medical Observational de supraveghere a sanatatii (SMO SF-36) este o măsură de evaluarea capacității de reintegrare socială a pacientului, este utilizat pe scară largă generică, creată pentru a evalua sanatatea legată de calitatea a vietii (HRQOL) în populația generală. Acesta a fost dezvoltată ca o parte a rezultatelor medicale (o studiu pacientilor cu afectiuni cronice) (Ware & Sherbourne, 1992). Astăzi, SF-36 este instrumentul generic cel mai frecvent utilizat pentru măsurarea calității vieții (de Haan, 2002).

2.6 Metodologia de prelucrare statistică a studiului efectuat.

Pentru prelucrarea statistică a datelor obţinute în studiul efectuat noi am folosit metoda intervievării standard, metodele de analiză matematică şi statistică, utilizând indicatorii relativi, media aritmetică şi marja de eroare a acesteia. Rezultatele evaluărilor cantitative ale valorilor parametrilor investigaţi au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective, evaluând mediile aritmetice şi erorile acestora: media aritmetică simplă a fost calculata, devierea valorii medii, valoarea medie relativă, gradul de deviere al valorilor. Metoda calculării indicatorilor relativi a fost utilizată pentru stabilirea gradului şi caracterului modificărilor studiate, fapt ce a permis să caracterizăm tendinţele de bază ale proceselor studiate în dinamică. La baza metodei se află contrapunerea datelor obţinute cu valoarea iniţială, fiind evaluată la 100.Marja de eroare a valorii medii a indicatorilor intensivi a fost determinată după formula: mp = √Pq(n-1). În cazul coeficienţilor selectivi egali cu 0 sau cu 100 şi a coeficientul general necunoscut, marja de eroare a valorii relative a fost calculată după formula: mp = (t^2 100): (n+ t^2). Determinarea autenticităţii diferenţei valorii studiate s-a efectuat prin evaluarea criteriului parametric din programul statistic Student. Pentru a calcula coeficienţii de corelaţie, având ca scop stabilirea nivelului de dependenţă şi a direcţionării ei prin prisma fenomenelor studiate, s-a folosit formula de calcul al indicatorului descris. În scopul efectuării unei interpretări veridice a valorilor metodelor de diagnostic imagistic şi a examenului clinic, am recurs la corelarea ultimelor cu datele obţinute în timpul intervenţiilor chirurgicale, utilizând prelucrarea statistică Student, şi folosind noţiunile de sensibilitate, specificitate, valoarea predictiv pozitivă (VPP), valoarea predictiv negativă (VPN).

Rezultatele au fost considerate fals negative (FN) în cazul în care în timpul examenului Histologic am obţinut un rezultat în limitele normei, iar postoperator s-a diagnosticat CGM, şi invers, rezultatele au fost considerate fals pozitive (FP) în cazul în care, preoperatoriu, conform examenului instrumental s-a suspectat CGM, dar intraoperator s-a constatat o tumoră benignă.

2.7 Tipul de cercetare și proiectarea eșantionului.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării este planificat studiul clinic controlat. Pentru a determina unele aspecte ale calității vieții la paciente cu cancer glandei mamare tratați chirurgical prin două metode (cu reconstrucția și fără) numărul necesar de unități de observație s-a calculat după următoarea formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2\times(Z\alpha+Z\beta)^2 P(1-P)}{(P_0-P_1)^2}$$

Unde: P_o = Proporţia pacientelor cu cancer glandei mamare trataţi chirurgical fără reconstucţia. Conform datelor bibliografice [1,9] la acestea paciente apar dereglări medicale, sociale şi psihologice în mediu în 55.0%, (P_0=0.55), P_1 = Proporţia pacientelor cu cancer glandei mamare trataţi chirurgical cu reconstrucţia la care dereglări de acest ordin vor aparea în 25.0% de cazuri (P_1=0,25), P = (P_0 + P_1)/2=0.40, Zα – valoarea tabelară. Când „**α”** – pragul de semnificaţie este de 5% , atunci coeficientul Zα =1.96, Z_β – valoarea tabelară. Când „***β”*** – puterea statistică a comparaţiei este de 80.0%, atunci coeficientul Z_β = 0,84

f = Proporţia subiecţilor care să aşteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat q = 1/(1-f), f=10,0% (0,1).

Întroducând datele în formula am obţinut 46 paciente pentru fiecare lot.

Aşa dar, lotul de cercetare L_A va include nu mai puţin de 46 de paciente cu cancer glandei mamare trataţi chirurgical cu reconstucţia (metoda modificată).

Lotul de control L_B va include nu mai puţin de 46 de paciente cu cancer glandei mamare trataţi chirurgical fără reconstucţia (metoda tradiţională).

3. REZULTATELE TRATAMENTULUI MULTIMODAL AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE.

3.1 Tipurile de tratament. Intervenţia chirurgicală - În grupa cercetată majoritatea pacientelor (83,4%) au primit tratament complex. La toate 46 paciente li s-a efectuat operaţii radicale standarte, dintre care: mastectomia după Madden la 42 (91,3%) paciente, mastectomia cu păstrarea pielii în 4 (8,7%) cazuri.

Tabelul 4. Caracteristica pacientelor cu CGM după tipul intervenţiei chirurgicale in dependenţă de stadiul procesului canceros

Tipul operaţiei	Stadiul procesului tumoral							
	I		IIA		IIB		IIIA	
	L_A	L_B	L_A	L_B	L_A	L_B	L_A	L_B
Mastectomie Maden	2	3	18	18	14	13	8	9
Mastectomia cu păstrarea pielii	4	3	-		-		-	
Total	6	6	18	18	14	13	8	9

Tabelul 5. Ponderea pacientelor cu CGM în dependenţă de tipul tratamentului aplicat în lotul A si lotul B.

Metoda de tratament	Nr. paciente Lotul A	Nr. paciente Lotul B	p
Chirurgical+ radioterapie +hormonoterapie	12 (16,1%±5,58)	13 (28,2%±5,58)	<0.01
Chirurgical+ chimioterapie +hormonoterapie	9 (21,7%±6.07)	8 (17,4%±5,58)	<0.001
Chirurgical+radioterapie+chimioterapie	24 (52,2%±7.36)	23 (50%±7.37)	<0.001
Chirurgical+radioterapie+chimioterapie+hormonotera-pie	1 (2,2%±2.16)	2 (4,4%±3.02)	>0.05
Total	46 (100%)	46 (100%)	

Tratament chirurgical în combinare cu polichimioterapia adjuvantă şi neoadjuvantă au primit 9 (21,7%) femei. Radioterapia cu intervenţia chirurgicală s-a efectuat la 8 (17,4%) paciente, din acestea radioterapie preoperatorie s-a efectuat la 16 (34,8%) paciente, radioterapie postoperatorie la 10 (21,7%) paciente. În 1 caz (2,2%), o periodă lungă de timp s-a admonistrat tamoxifen. Tratament complex s-a efectuat la 24 (52,2%) paciente.

3.2 Reflecţii de reconstruire a GM la paciente oncologice. Studiul nostru este bazat pe RM a 46 paciente ce sufereau de CGM. Analiza complexă a factorilor care influenţează asupra indicatorilor supravieţuirii şi a calităţii vieţii, a criteriilor de alegere a pacientelor pentru intervenţiile chirurgicale pentru R.M., pregătirea preoperatorie şi tactica postoperatorie de monitorizare a pacientelor, a permis să elaborăm un algoritm pentru alegerea individuală a timpului optim de efectuare a R.M. şi a tehnicii chirurgicale pentru R.M. după mastectomie pentru CGM.

3.2.1 Tehnicile operatorii utilizate pentru R.M. după mastectomie pentru CGM. Atunci cand s-a luat hotărîrea pentru momentul favorabil reconstrucţiei, trebuie adaptată tehnica chirurgicală în ceea ce priveşte prima etapă a R.M. Astăzi există în arsenalul chirurgului plastician numeroase tehnici chirurgicale care pot fi utilizate în R.M. Intervenţiile chirurgicale pentru R.M. s-a efectuat pacientelor la diferite perioade, în dependenţă de stadiul procesului canceros şi volumul terapiei efectuate.

Tabelul 6. Gruparea pacientelor după termenul efectuării intervenţiei chirurgicale pentru R.M. în dependenţă de stadiu.

Stadiul	Numărul de paciente	RMI	RMT
I	4	4 (8,7%)	-
IIA	20	3 (6,5%)	17 (36,9%)
IIB	14	5 (10,9%)	9 (19,6%)
IIIA	8	-	8 (17,4%)
Total	46	12 (26,1%)	34 (73,9%)

Tabelul 7. Gruparea pacientelor după timpul decurs de la mastectomie pînă la efectuarea intervenţiei chirurgicale pentru RMT.

Timpul decurs de la ME	Numărul de paciente	%
1-5 luni	6	17.6%
6-10 luni	4	11.8%
11-15 luni	11	32.4%
16-20 luni	1	2.9%
21-25 luni	4	11.8%
26-30 luni	5	14.7%
31-35 luni	1	2.9%
36 și mai mult	2	5.9%
Total	34	100%

Din rezultatele ilustrate RMI şi RMT a glandei mamare s-a efectuat în 26.1±6.48% şi respectiv 73.9±6.48 cazuri. La analiza grupării pacientelor în dependenţă de intervenţiile chirurgicale efectuate pentru RM, s-a stabilit că raportul dintre RMI şi RMT este aproape egal în toate stadiile procesului tumoral. Alegerea metodei chirurgicale pentru R.M. se face individual, luînd în considerare criteriile oncologice, generale, plastice cît şi dorinţa pacientei.

Tabelul 8. Numărul total a pacientelor supuse R.M.

	RMI	RMT
TRAM	8 (66,7%)	22 (64,7%)
Latisimus Dorsi	4 (33,7%)	6 (17,6%)
Expander tisular	-	4 (11,8%)
Implant mamar	-	2 (5,9%)

Asa dar RMI cu lamboul TRAM s-a efectuat la 8 paciente (66,7%), expander tisular nu s-a efectuat, iar RMI cu lamboul m. latissimus dorsi s-a efectuat la 4 femei (33,7%). RMT cu lamboul TRAM s-a realizat la 22 paciente (57,4%), cu lamboul m. latissimus dorsi 6 (17,6%) şi implant mamar la 2 femei (5,9%) iar cu ajutorul expanderilor tisulari la 4 femei (11,8%). Este nescesar de menţionat că la 4 femei din 6, care au suportat R.M. cu expander tisular şi implant mamar au survenit complicaţii locale grave în perioada postoperatorie tadivă, toate pacientela din acest grup au suportat radioterapie. Din acest motiv am refuzat efectuarea R.M. cu expander tisular şi implant mamar la femei, care au fost supuse radioterapiei. Analizarea rezultatelor obţinute ne demonstrează că predomină R.M. cu ajutorul lamboului TRAM indiferent de timpul efectuării. Dar, în cazul RMI rata de utilizare a acestei metode a fost de 66,7% iar în RMT a fost de 64,7%. În timpul studierii statutului social s-a determinat că: studii superioare au avut 28 paciente, şcoală medie - 16 paciente, iar fără serviciu- 2 paciente. Căsătorite au fost 39 paciente (84,8%).Patologii asociate s-au depistat la 7 femei, patologii cronice a bronhiilor şi plămînilor la 1 ă pacientă, patologie cardio-vasculară (HTA gr I-II) la 5 femei, diabet zaharat tip II la 1 femee, boli a vezicii biliare şi a ficatului la 2 femei, pielonefrită cronică la 2 femei, boala varicoasă a membrelor inferioare la 1 pacientă. În lotul de cercetare predomină absolut paciente domiciliate în localitate urbană, cea ce poate fi explicată prin o accesibiltate şi informare acestui contingent de paciente.

4. RECONSTRUCŢIA GLANDEI MAMARE CA ETAPĂ ÎN ADAPTARE PSIHOSOCIALĂ PACIENTELOR SUPUSE MASTECTOMIEI.

4.1 Determinarea metodei optime de R.M. Pe parcursul cercetărilor efectuate am precizat indicaţiile şi contraindicaţiile diferitor tehnici chirurgicale utilizate pentru R.M. Incertitudinea existentă la alegerea tehnicii chirurgicale de către medic şi pacient, deseori nu depinde de posibilităţile tehnice ale medicinei, dar mult mai mult de nivelul cultural, statutul psihologic, condiţiile sociale şi economice ale pacientei. Factorii principali ce determină tactica de tratament la pacientele cu CGM, este stadiul procesului, volumul tratamentului efectuat sau planificat, desigur şi timpul operator ales pentru R.M. Toţi autorii oncologi au o poziţie unică: prioritatea în tratamentul CGM aparţine terapiei specifice, iar aspectele estetice se iau în considerare pînă cînd ele nu sunt un impediment pentru efectuarea metodelor de tratament adecvate [3, 4, 7, 19, 21, 32, 33]. Nivelul de răspîndire a procesului tumoral determină volumul intervenţiei chirurgicale. Tipul mastectomiei influenţează semnificativ asupra alegerei metodei chirurgicale pentru R.M.

Tabelul 9. Structura R.M. conform stadiului CGM.

	St. I	*St. IIA*	*St. IIB*	*St. IIIA*	*abs. (%)*
TRAM Tardiv	*-*	*13*	*4*	*5*	*22 (47,8%)*
TRAM Imediat	*2*	*2*	*4*	*-*	*8 (17,4%)*
M. Latisimus dorsi Tardiv	*-*	*2*	*2*	*2*	*6 (13,0%)*
M. Latisimus dorsi Imediat	*2*	*1*	*1*	*-*	*4 (8,7%)*
Expander tisular Tardiv	*-*	*1*	*2*	*1*	*4 (8,7%)*
Implant mamar Tardiv	*-*	*1*	*1*	*-*	*2 (4,4%)*
Total	*4*	*22*	*14*	*8*	*46 (100%)*

La femeile slabe la care ţesutul adipos subcutanat este slab dezvoltat în unele cazuri este dificil de efectuat R.M. fără utilizarea endoprotezelor. Experienţa noastră practică şi a altor cercetători ne permite să recomandăm preponderent RMI, fiindcă aceasta însăşi reprezintă o etapă de reabilitare importantă. Ea diminuiază semnificativ stresul psihic şi dă posibilitatea pacientei de-a se adapta mai rapid la tratamentul chirurgical radical efectuat pentru CGM.Dimensiunile GM este unul din factorii determinanţi în alegerea metodei plastice.

Modificări cicatriciale a zonei recipiente, obezitatea, tabagismul, patologii somatice compensate şi subcompensate, le-am clasificat ca contraindicaţii relative pentru R.M., fiindcă ele nu au avut o influenţă majoră în alegerea metodei chirurgicale.

Este important de subliniat că odată cu dezvoltarea medicinei în general şi a chirurgiei plastice, multe contraindicaţii şi-au pierdut actualitatea. Cu 2 decenii în urmă, localizarea centrală şi internă a tumorii era una din principalele contraindicații pentru R.M. La începutul anilor 90 contraindicaţii pentru RMI se considera formaţiunea tumorală de dimensiuni mari, forma infiltrativ-edematoasă şi creşterea multicentrică a tumorii. La momentul actual aceşti parametri clinici nu se consideră determinanţi în R.M. După datele cercetărilor autorilor străini, chiar şi prezenţa metastazelor la distanţă şi pronosticul negativ al evoluţiei bolii nu sunt impedimente în efectuarea operaţiilor reconstructive. Un aspect important î-l reprezintă starea psihologică a femeii. RMI dă posibilitatea pacientelor de a evita reacţii dificile de doliu şi mai repede să se încadreze în societate. Necătînd la o satisfacere mai mare de efectul cosmetic final obţinut în RMT, femeia compară glanda reconstruită cu un defect, însă nu cu glanda proprie. Noi suntem de acord cu datele publicate de către mulţi autori care dau prioritate RMI. Acest tip de R.M. permite de a evita dezadaptarea psiho-socială a pacientei.

Acest studiu efectuat de către noi a inclus un lot de 46 de paciente care au fost supuse intervenţiilor chirurgicale pentru R.M. în IMSP SCR. Toate pacientele au trecut investigaţiile standarte, diagnosticul de CGM a fost stabilit în 100% cazuri. R.M. s-a efectuat numai cu consimţământul pacientei iar alegerea intervenţiei reconstructive s-a realizat individual pentru fiecare femeie, luîndu-se în considerare criteriile oncologice, generale şi plastice, precum şi alegerile pacientei.

În studiul efectuat criteriile de selectare a pacientelor pentru efectuarea intervenţiilor chirurgicale pentru RMI au fost :

- **Generale**:
  - Absenţa patologiilor psihice;
  - Dorinţa motivată a pacientei de-a se supune unei intervenţii chirurgicale complicate şi traumatizante pentru R.M.;
  - Alegerea conştientă de către pacientă a metodei chirurgicale pentru R.M. după informarea acesteia despre posibile rezultate cosmetice finale ale R.M.;
  - Starea pielii şi a ţesutului adipos subcutanat, a vaselor sanguine şi a muşchilor regiunii donatoare;
  - Absenţa unor patologii concomitente ca infarctul miocardic acut, insuficienţă cardio-vasculară decompensată, dereglări acute şi cronice a vascularizării encefalului, insuficienţă renală şi hepatică acută şi cronică;

- **Oncologice**:
  - Absenţa metastazelor la distanţă
  - Intervenţii chirurgicale radicale pe glanda mamară, după obţinerea rezultatelor investigaţiilor pre şi intraoperatorii);
  - Radio-chimioterapia planificată pre şi postoperatorie.

Tabelul 10. Cronologia favorabilă în RMI.

Procedura chirurgicală	Tipul de reconstrucție		
Reconstrucție imediată (tipul de reconstrucție)	Expander tisular	Implant mamar	Lamboul musculo-cutanat
Plasarea implantului	4-6 luni		
Proceduri asupra simetriei și esteticei	3 luni	3-6 luni	3-6 șuni
Reconstrucția mamelonului	3 luni	3 luni	3-6 luni
Reconstrucția areolei	2 luni	2 luni	2 luni

Criteriile de alegere a pacientelor pentru efectuarea intervenţiilor chirurgicale pentru RMT au fost:

- **Generale**:
  - Absenţa patologiilor psihice;
  - Dorinţa motivată şi determinată a pacientei de a se supune unei intervenţii chirurgicale complicate şi traumatizantă pentru R.M.;
  - Alegerea conştientă de către pacientă a metodei chirurgicale pentru R.M. după informarea acesteia despre posibele rezultate cosmetice finale ale R.M.;
  - Starea pielii şi a ţesutului adipos subcutanat, a vaselor sanguine şi a muşchilor regiunii donatoare;
  - Absenţa unor patologii concomitente ca infarctul miocardic acut, insuficienţă cardio-vasculară decompensată, dereglări acute şi cronice a vascularizării encefalului, insuficienţă renală şi hepatică acută şi cronică;

- **Oncologice**:
  - Absenţa semnelor de progresare a bolii după tratamentul radical al CGM.

Toate pacientele supuse RMT au corespuns criteriilor expuse de mai sus. Perioada de la operație primară până la R.M. nu este stabilită prin criterii. În studiul nostru perioada minimală a constituit 4 luni, dar perioada maximă 39 luni. Complicațiile apărute la acest grup de paciente au o valoare nesemnificativă și nu pot fi expuse în cercetare din cauza valorilor scăzute.

Tabelul 11. Structura intervenților reconstructive tardive de la 1 intervenție.

1-5 luni	6	17.6%
6-10 luni	4	11.8%
11-15 luni	11	32.4%
16-20 luni	1	2.9%
21-25 luni	4	11.8%
26-30 luni	5	14.7%
31-35 luni	1	2.9%
36 și mai mult	2	5.9%

4.2 Reconstrucţia mamară cu implant mamar şi expander tisular.

În cercetarea noastră R.M. cu folosirea implanturilor mamare s-a efectuat la 6 paciente. Reconstrucțiile s-au efectuat la o perioadă peste 8-22 luni postoperator. Acest tip de operație s-a efectuat la 4 femei, care au refuzat intervenții chirurgicale masive și la 2 cu recidivă locală, s-a efectuat o singură operație simultantă cu înlaturarea recidivei locale și implant mamar.

În 100% de cazuri reconstrucția mamară a fost efectuată în perioada tardivă după efectuarea chimioterapiei și radioterapiei postoperatorie. Radioterapie preoperatorie s-a efectuat la 4 (66,6%) paciente.

Tabelul 12. Structura R.M. cu Expander tisular și implant mamar.

Vârsta	Perioada de la 1 intervenție luni	Stadia	
42,5±1,7	16,8±1,7	**IIA**	**2**
		IIB	**3**
		IIIA	**1**

Utilizarea implanturilor mamare din silicon şi a expanderilor tisulari nu permit de a primi un efect cosmetic satisfăcător la un volum iniţial al GM mai mare de 300 cm^3. În acelaşi timp este imposibil de efectuat RMI a ambelor glande mamare la un volum al acestora mai mic de 400 cm^3. R.M. cu expander tisular temporar este caracteristic RMT, care practic nu are contraindicaţii. Dar la pacientele la care s-a efectuat redioterapia pre şi postoperatorie este înalt riscul de dezvoltare a necrozelor, ca consecinţă a modificărilor post-iradiere a pielii.

Din această cauză un rezultat mai bun se obţine la pacientele cu st. I-II, la care nu s-a efectuat radioterapia. La pacientele cu volum mare a glandei (mai mare de 300 cm^3) nu se recomandă metoda dată, fiindcă în această situaţie este imposibil de obţinut o formă naturală a sînului restabilit şi o simetrie satisfăcătoare.Radioterapia pre- şi postoperatorie nu reprezintă o contraindicaţie absolută pentru R.M. cu ajutorul expanderilor tisulari, dar în asemenea cazuri foarte des apar complicaţii de tipul necroză a ţesuturilor superficiale şi rejecţia expanderului tisular. În studiul nostru procentul acestor complicaţii a constituit 67% cazuri (4 bolnave din 6)

Caz clinic:

Bolnava O. 43 ani diagnosticată cu CGM T2N0M0 st. IIA pe dreapta cadrantul superiointerior cu un an, de cînd şi s-a efectuat mastectomie pr. Madden. Chimioterapie adjuvantă 2 cure+radioteraie. S-a adresat pentru R.M. La un examen minuțios în regiunea glandei mamare pe dreapta un cicatriciu de 9 cm. Recidivă locoregională nu s-a depistat. S-a inetrvenit chirurgical, s-a efectuat excizia cicatriciului, expander tisular de volum 350 ml. Externată la 3 zi postoperator. Bolnava se adresează repetat peste 5 săptămâni cu dureri în regiunea intervenției chirurgicale, hiperemie. S-a luat decizia de a înlătura expanderul. Intraoperator s-a depistat necroză a stratului subcutanat, țesuturilor adiacente. S-a înlăturat expanderul, necrectomie, drenare. Perioada postoperatorie favorabilă.

Luând în vedere complicațiile dese aparute la femei după un tratament complex a CGM, s-a propus următoare conduită de R.M. (figura 1).

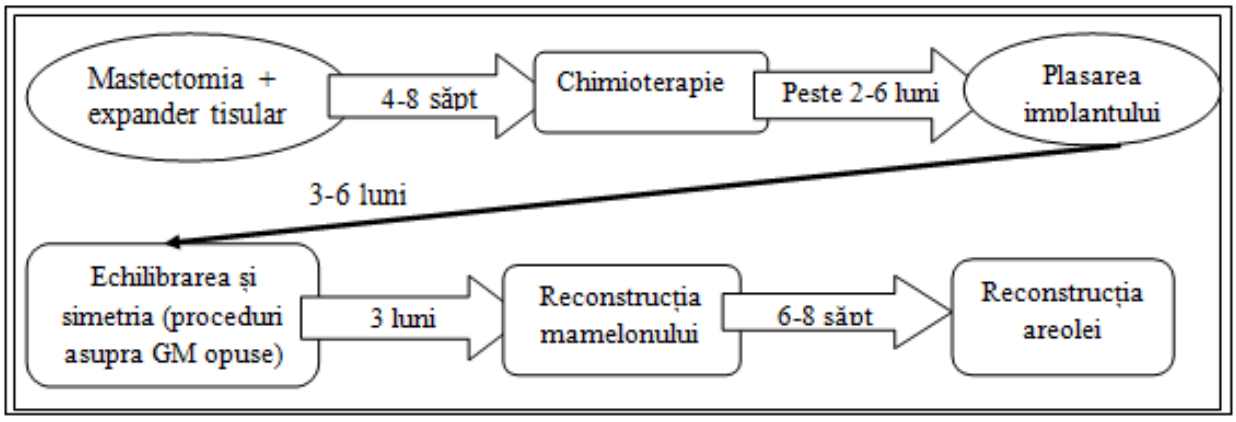

Figura 1. Conduită R.M. cu expander tisular.

4.3 Reconstrucţia mamară cu lamboul musculo-cutanat al muşchiului dorsal mare.

Datorită fiabilităţii sale mari, lamboul musculo-cutan de mare dorsal este frecvent utilizat în reconstrucţia mamară după mastectomii pentru cancere de sân în diferite stadii evolutive. Datorită vascularizaţiei sale lamboul are o multitudine de alte utilizări.

În ceea ce priveşte reconstrucţia sânului strategia de prelevare a acestuia şi poziţionarea lamboului vor ţine cont de caracteristicile morfologice ale pacientei [21, 22, 29, 30].

În timpul RMI cu utilizarea acestui lambou şi a implantului mamar din silicon nu este binevenită după tratament radioterapic adjuvantă din cauza riscului mărit de apariţie a complicaţiilor. Această contraindicaţie limitează utilizarea metodei combinate la pacientele cu CGM, st. II-III al bolii. În studiul efectuat lamboul m.latissimus dorsi s- a utilizat pentru RMI în 4 (40%) cazuri, pentru RMT în 6 (60%). Toate rezultate obţinute au avut un efect cosmetic foarte bun.

Tabelul 13. Structura R.M. cu m. Latissimus dorsi

M.latissimus dorsi unimomentan n=4				M.latissimus dorsi tardiv n=6			
Vârsta	Perioada de la 1 intervenţie luni	Stadia		Vârsta	Perioada de la 1 intervenţie luni	Stadia	
36,8		I	2	43,1	14,8	IIA	2
		IIA	1			IIB	2
		IIB	1			IIIA	2

Caz clinic:

Reconstrucţia mamară cu lamboul musculo-cutanat al muşchiului dorsal mare.

Bolnava C. 46 ani, № f/o 6583 Diagnosticată cu Cr glandei mamare pe stănga, acum 2 ani. A suportat 2 cure de chimioterapie neoadjuvantă după schema CMF. Supusă mastectomiei. Peste 2 ani internată în SCR pentru intervenţie chirurgicală – R.M. cu lamboul musculo-cutanat al muşchiului dorsal mare. Postoperator bolnava continue tratament în secţie de terapie intensivă 24 ore. Perioada postoperatorie favorabilă, externată la 4 zi postoperator.

Figura 2. *Aspect peste 6 luni p/o*

Figura 3. *Cicatrice oblică*

4.4 Reconstrucţia mamară cu lamboul musculocutanat transvers al muşchiului drept abdominal (TRAM)

RMI şi RMT cu utilizarea lamboului TRAM pe unul sau pe ambii muşchi drepţi abdominali reprezintă o metodă chirurgicală universală de R.M. după mastectomie pentru cancerul în st. I-IV. Cu ajutorul lamboului TRAM se poate de restabilit glanda mamară cu volumul necesar, cu o formă omogenă, naturală, asigurînd păstrarea îndelungată a efectului cosmetic şi a simetriei glandei mamare. Cicatricea regiunii de donor foarte uşor poate fi ascunsă cu ajutorul lenjeriei intime. După dorinţa pacientei, R.M. poate fi efectuată concomitent cu abdomeno-plastia. Un alt moment foarte important pentru pacientele cu CGM este absenţa limitelor în efectuarea diferitor tratamente speciale după R.M. cu ajutorul acestui lambou.

Pentru a evita apariţia complicaţiilor postoperatorii după R.M. cu lamboul TRAM este necesar ca chirurgul să posede foarte bine această tehnică şi numai în acest caz rezultatul obţinut va fi unul bun [13, 15].

Acest tip de reconstrucție este dominanat în lotul de cercetare și am primit rezultate favorabile în marea majoritatea cazurilor. În total s-a efectuat 30 de R.M. Din care 22 au fost efectuate în perioada tardivă și 8 cazuri unimomental cu mastectomie.

Tabelul 14. Structura R.M. cu TRAM.

TRAM unimomental n=8				TRAM tardiv n=22			
Vârsta	Perioada de la 1 intervenție luni	Stadia		Vârsta	Perioada de la 1 intervenție luni	Stadia	
39,6		I	2	41,7±1,3	24,5±4,58	IIA	13
		IIA	2			IIB	4
		IIB	4			IIIA	5

Caz clinic:

Mastectomie urmată de RMI cu lamboul TRAM unipedicular cu prezervarea pielii. Bolnava T.E. 43 ani, № f/o 11187 Diagnosticată cu Cr glandei mamare pe stănga, acum 7 săptămâni. A suportat 2 cure de chimioterapie neoadjuvantă după schema CMF. Local în cadrantul laterosuperior se palpează o formațiune tumorală cca 3-4 cm. Internată în SCR pentru intervenție chirurgicală și R.M.imediată. Varianta de reconstrucie aleasă – TRAM. Operația: Mastecomie pe stînga pr. Maden cu prezervarea pielii, evidare limfoganglionară regională. R.M. TRAM. Plastia peretelui abdominal cu plasă sintetică. Postoperator bolnava continue tratament în secție de terapie intensivă 24 ore. Perioada postoperatorie favorabilă, externată la 5 zi postoperator. Diagnosticul: Cancer ductal a glandei mamare pe stânga $T2N1M_0$ St. IIB.

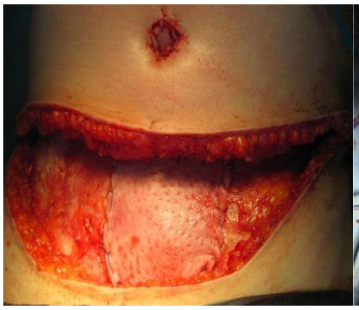

Figura 4. Plastia peretelui abdominal cu alografă

Figura 5. Aspect final

Figura 6. Peste 20 luni

Caz clinic:

Reconstrucție mamară TRAM, formarea complexului mamelono-areolar și mamoreducție contralaterală. Bolnava R.V. 41 ani, № f/o 18872 Diagnosticată cu Cr glandei mamare pe dreapta T2N0M0 St. IIA. Acum 3 ani după mastectomie Maden. A suportat 2 cure de chimioterapie neoadjuvantă după schema CMF. Toată perioada a stat la evidență la medic oncolog. Recidivare locală și la distanță nu s-a depistat. Internată în SCR pentru R.M. Varianta de reconstrucie aleasă – TRAM. Operația: R.M. TRAM pe dreapta. Plastia peretelui abdominal cu alodermă. Postoperator bolnava continue tratament în secție de terapie intensivă 24 ore. Perioada postoperatorie favorabilă, externată la 7 zi postoperator. Reinternată peste 3 luni pentru 2-a etapă de reconstrucție (reconstrucția complexului mamelono-areolar, mastoreducție contrlaterală).

Caz clinic:

Mastopexie postreconstrucție mamară TRAM, formarea complexului mamelono-areolar.
Bolnava G.O 36 ani, № f/o 1349. Spitalizată peste 6 luni după R.M. TRAM. La pacientă se observă o dezechilibrare între glanda mamară reconstruită şi glanda mamară sănătoasă. S-a efectuat mastopexie sânului reconstruit şi formarea cmplexului mamelono-areolar.

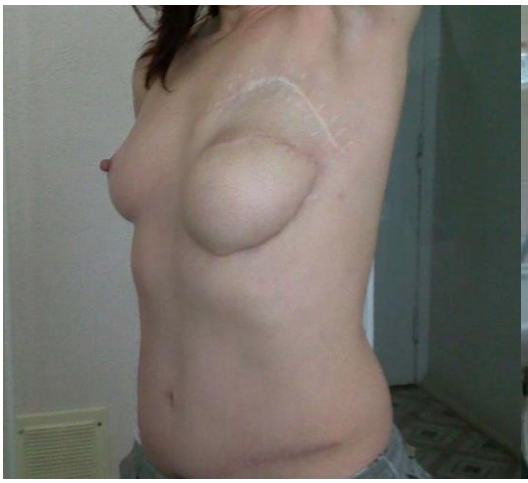

Figura 7. Imagine preoperatorie.

Figura 8. La a 10 zi după mastopexie și formarea complexului mamelonoareolar

4.4 Complicaţiile postoperatorii, cauzele apariţiei, metodele de prevenire şi tratament.

În cercetarea noastră complicaţiile, în totalitate, au fost numai în 8 cazuri (82,6%±5,89). După reconstrucţia complexului mamelono-areolar complicaţii nu s-au înregistrat. Structura şi repartizarea complicaţiilor postoperatorii în dependenţă de tehnica chirurgicală utilizată în prima etapă este reprezentată în Tabelul 14.

Tabelul 14. Complicaţiile primei etape a reconstrucţiei glandei mamare în dependenţă de metoda care a fost folosită.

Complicaţii	TRAM		R.M. cu m. Latisimus dorsi		Expander tisular. Implant mamar
	RMI	RMT	RMI	RMT	
Necroza marginală a lamboului	1	1	-	1	-
Supuraţie	-	-	1	-	-
Necroză parțială sau totală a țesuturilor moi	-	-	-	-	4
Rejet a transplantului	-	-	-	-	4
Total	1	1	1	1	4

Cea mai mare rată a complicaţiilor se întîlneşte în R.M. cu expander tisular şi implant mamar în grupa de paciente, care au suportat radioterapie, în 86,9 % cazuri (4 paciente din 6), ulterior noi am refuzat R.M. cu expander tisular la paciente, care au suportat radioterapie. În R.M. TRAM a apărut 2 complicații, ambele de un gen – necroză marginală a pielii din 30 operații, ambele cazuri la paciente cu glanda mamară voluminoasă, ca consecința a dereglării vascularizației a marginei lamboului. R.M. cu lamboul mușchiului latissimus dorsi a fost complicată în 2 cazuri de asemenea, după reconstrucție imediată și tardivă cîte un caz fiecare. La 1 pacientă după RMI la 4 zi postoperator s-a supurat plaga, care a fost tratată conservativ fără afectarea lamboului implantat, tratată conservativ și ca urmare s-a format un cicatriciu deformant. Sitiația dată a fost soluționată în a doua etapă prin excizia cicatriciului.

Al 2-lea caz deasemenea că și în cazuri cu R.M. TRAM a fost necroză marginală a plăgii, posibil din cauza volumului major a lamboului.

Alegerea tehnicii chirurgicale s-a efectuat individual în dependenţă de specificul pacientei şi a caracteristicilor zonei donatoare şi a celei receptoare. Cea mai mare parte a erorilor au fost făcute în timpul alegerii tehnicii chirurgicale. O analiză profundă a erorilor şi o alegere meticuloasă a pacientelor pentru R.M. au permis reducerea semnificativă complicaţiilor postoperatorii precoce şi tardive. Cu scop de îmbunătăţire a rezultatelor finale după R.M., pe parcursul cercetărilor realizate s-a elaborat un complex de metode profilactice şi de corejare a complicaţiilor postoperatorii, fiind aplicate în perioada postoperatorie imediată şi tardivă.

La studierea structurii complicaţiilor în prima etapă a R.M. trebuie de evidenţiat că regetul transplantului aparută în 8,69% cazuri la utilizarea expanderului tisular şi implantului mamar. Formarea necrozelor din cauza tensionării a ţesuturilor locale în cazul implantării subcutanate a expanderului apare la 1-1,5 luni. Toate 4 paciente menţionate au primit în acelaşi timp şi radioterapie ceea ce evident a influenţat la apariţia rezultatelor negative. Un factor decizional a fost şi vîrsta pacientelor cuprinsă între 45-53 ani, atunci cînd elasticitatea pielii este redusă semnificativ. Această complicaţie a fost soluţionată la 2 paciente prin RMT cu utilizarea lamboului TRAM (acestea cazuri deja nu au fost incluse în cercetate ca R.M. TRAM), iar 2 paciente au refuzat orice tip de R.M.. Rezultatul obţinut a fost unul satisfăcător. Cu scop profilactic a acestei complicaţii noi am mărit perioada de expansiune a dermului pentru a forma buzunarul viitorului implant mamar pînă la 8 şi mai multe săptămîni.

În timpul cercetărilor am reuşit să evităm complicaţii serioase ca hemoragia şi hematomul în regiunea lamboului. Cu mare regret putem să constatăm un caz de supurație a plăgii postoperator, o complicație, indiscutabil apărută din cauză neglijenței intregei echipe medico-chirirgicale implicate în operație. În 3 cazuri de necroză marginală defectul cosmetic sa reparat chirurgical. În rest plăgile postoperatorii au regenerat *per primam intentionem*, în plan cosmetic defecte nu au fost. Eventrația postoperatorie după restabilirea glandei mamare cu ajutorul lamboului TRAM nu s-a apreciat. În 23 de cazuri plastia peretelui abdominal s-a efectuat cu alograf din dermă porcină prelucrată în condiții de uzină, produse în SUA. Necroza marginală a lamboului TRAM transferat în regiunea glandei mamare sa atestat în 4,34% (2 persoane). Câte 1 caz la RMT și RMI efectuate cu lamboul TRAM. Necroză marginală a lamboului M. Latissimus dorsi efectuată în perioada tardivă s-a produs într-un caz. În timpul RMI, necroza marginală s-a identificat la 1 persoană, iar în timpul RMT la 2 persoane. În toate cazurile s-a efectuat rezecţia ţesuturilor necrotizate cu aplicarea suturilor secundare. Glanda mamară nou formată s-a reuşit de păstrat la toate pacientele, efectul cosmetic nu s-a redus semnificativ. Perioada apariției acestei complicații a constituit de la 5 la 7 zile, în mediu 6,6±0,4 zile.

Monitorizarea lamboului întotdeauna se începe intraoperator. La apariţia semnelor de dereglare a circulaţiei (scăderea temperaturii, cianoza dermului), urgent se efectuiază un complex de măsuri de corejare a situaţiei. Mai des ischemia apare în zona 3 şi 4 a lamboului, dar tratamentul efectuat a permis evitarea necrozei marginale.Aşa dar, pentru o reconstrucţie reuşită a glandelor mamare este necesar o alegere meticuloasă a pacientelor luînd în calcul starea somatică a sănătăţii, starea tegumentelor în regiunea donatoare cît şi în regiunea recipientă, o abordare echilibrată a marcării preoperaționale şi cel mai important este respectarea tuturor nuanţelor caracteristice fiecărei metode de R.M.

4.5 Analiza duratei de supravieţuire a pacientelor după R.M.

Prognosticul evoluţiei CGM în primul rînd se bazează pe răspîndirea formaţiunii. Dimensiunile focarului primar, afectarea ganglionilor limfatici regionali, implicarea în procesul tumoral a pielii glandei mamare, cutiei toracice, prezenţa sau absenţa metastazelor îndepărtate influenţează deasemenea prognosticul bolii. Mai des aceşti parametri se folosesc în clasificarea internaţională după sistemul TNM. Chiar şi în limitele unui stadiu evoluţia bolii poate fi diferită după tempul creşterii tumorii şi potenţialului metastatic, după sensibilitate şi terapia adjuvantă [2, 10, 11, 23].

Aceasta determină elaborarea unor factori prognostici suplimentari care caracterizează proprietăţile biologice ale tumorii. În cercetarea noastră noi am studiat supravieţuirea generală cît şi absenţa recidivelor la pacientele cu CGM după intervenţiile reconstructiv-plastice şi am analizat aceste date în dependenţă de diferite interacţiuni a celor mai importanţi factori prognostici. Studiul este bazat pe o analiza evoluţiei bolii a 92 paciente cu CGM, la 46 din ele li s-au efectuat R.M. cu ajutorul următoarelor metode: 8 (17,4%) paciente - RMI cu utilizarea lamboului TRAM pe un singur muşchi după mastectomie radicală, 22 (47,8%) paciente - RMT cu utilizarea lamboului TRAM pe un singur muşchi după mastectomie radicală, 4 (8,7%) paciente - RMI cu utilizarea lamboului muşchiului latissimus dorsi, 6 (13%) paciente - RMT cu utilizarea lamboului muşchiului latissimus dorsi, 6 (13,1%) paciente – R.M. cu utilizarea expanderului tisular temporar şi implant mamar.

Pentru analiza mono şi polifactorială noi am ales un şir de parametri clinici şi biochimici care sunt mai accesibili şi mai solicitaţi în practica cotidiană. Cei mai de bază sunt : caracteristica focarului tumoral primar, localizarea tumorii, forma histologică, afectarea ganglionilor limfatici regionali şi vîrsta pacientelor.

Din datele cercetarii, cei mai buni indicatori a supravieţuirii fără recidive şi generale s-au demonstrat la grupa pacientelor cu stadiul I al procesului tumoral. Supravieţuirea pe 5 ani fără recidive şi a celei generale a fost în 100%. Indicatorii analogi se reduceau progresiv cu creşterea stadiului procesului tumoral, în stadiul IIIA supravieţuirea fără recidive pe 5 ani a constituit 95,65% în lotul de bolnave cu R.M. şi respectiv 93,45% în lotul de control, iar supravieţuirea generală pe 5 ani a constituit 97,5% în ambele grupe. Din datele studiului, indicatorii duratei de supravieţuire fără recidive şi generale au valori mai mari la pacientele cu dimensiunile tumorii pînă la 2 cm (T1) în comparaţie cu pacientele la care formaţiunea tumorală este mai mare de 5 cm (T3) şi afectarea ganglionilor limfatici regionali (N1). La pacientele cu afectarea ganglionilor limfatici(N2) influenţa dimensiunii tumorii asupra supravieţuirii este nesemnificativă.

Conform rezultatelor obţinute din compararea indicatorilor SFR şi SG pe 5 ani a pacientelor cu CGM după tratamentul radical cu şi fără R.M., diferenţe statistice esenţiale nu au fost identificate. Rezultatele analizei corelaţionale a stadiului procesului tumoral cu SFR şi SG a pacientelor cu CGM după R.M. nu sunt în contradicţie cu datele studiilor analogice în grupele de paciente fără R.M.

Din datele cercetarii, indicatorii SFR şi SG sunt mai mari în grupa de vîrstă a pacientelor 40 de ani şi mai mult. Pentru pacientele pînă la 40 de ani SFR pe timp de 5 ani s-a dovedit a fi mai mică în comparaţie cu a doua grupă 92,5% ± 1,09 şi 97,5%±1,7, deci ($p \leq 0,05$). Vîrsta de pînă la 40 de ani a pacientelor cu CGM incluse în studiu este un factor de risc independent pentru dezvoltarea mai rapidă a recidivelor bolii, dar nu influenţează asupra supravieţuirii generale.

La studierea duratei de supravieţuire a pacientelor din grupele date în dependenţă de localizarea tumorii nu s-au depistat deferenţe statistice semnificative, dar s-a evidenţiat o înrăutăţire a indicatorilor SFR şi SG pe 5 ani la localizarea centrală şi internă a tumorii în comparare cu localizarea externă. La analiza indicatorilor asupra supravieţuirii pacientelor cu localizare exterioară şi centrală s-au depistat tendinţe către scăderea acestora: SFR 96,5± 4,07 şi 83,3±3,1 ($p \leq 0,1$), SG- 100% ($p \leq 0,1$).

Analiza importanţei acestui parametru în studiile proprii a arătat că localizarea externă a tumorii este un factor prognostic mai favorabil asupra SFR şi SG la pacienţii cu CGM după R.M. comparativ cu localizarea centrală şi internă a tumorii. În dependenţă de forma histologică a CGM, bolnavele s-au grupat în următorul mod: cancer ductal la 62 femei (67,4%), cancer lobular la 25 persoane (27,2%), alte forme (medular, papilar, variante slab diferenţiate) la 5 paciente (5,4%). Efectul cosmetic al intervenţiilor care păstrează organul este cu mult mai bun, decît după mastectomie cu păstrarea pielii.

În opinia noastră acest lucru ne permite utilizarea intervenţiilor economе în chirurgia CGM. La studierea SG pe 5 ani în dependenţă de tehnica chirurgicală utilazată pentru R.M. nu s-a evidenţiat diferenţe statistice esenţiale pe grupe.

Analiza comparativă efectuată ne dovedeşte absenţa influenţei tipului de R.M. la supravieţuirea pacientelor incluse în studiu. Este important de subliniat că divizarea pe grupe după momentul efectuării R.M.: RMI şi RMT, nu are importanţă pentru indicatorii supravieţuirii, deci nu determină prognosticul ulterior al patologiei.

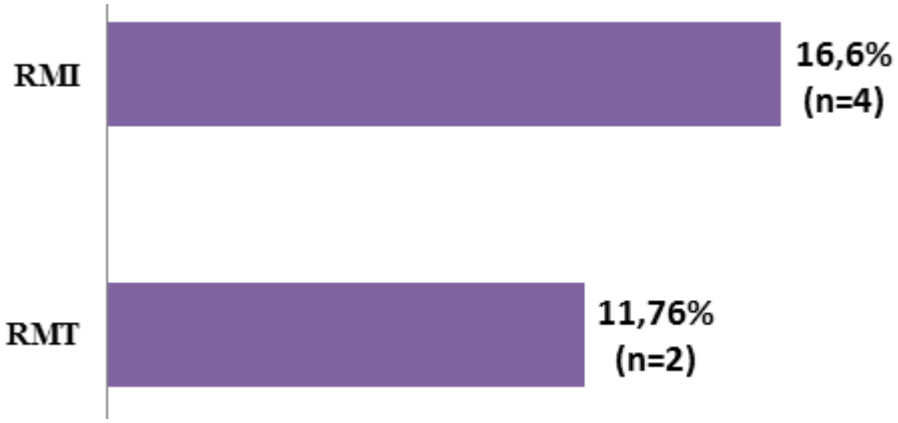

Figura 9. Rata recidivei in RMI si RMT

Astfel, la analiza monofactorială a SG şi a SFR a pacientelor cu CGM după R.M. noi am primit rezultate care în general coincid cu legităţile comune de evoluţie a CGM.

În limite generale rezultatele primite de noi coincid cu rezultatele studiului pe cohorte de paciente după tratamentul radical al CGM dar fără R.M., corelînd cu datele analizei monofactoriale proprii, deci rezultă că intervenţiile chirurgicale pentru R.M. asupra indicatorilor SFR şi SG la pacientele cu CGM, acesta permite de a recomanda utilizarea metodelor date în chirurgia CGM cu scopul reabilitării femeilor după efectuarea tratamentului radical

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul a stabilit că, în anul 2014, 28,7% din numărul bolnavelor cu CGM după mastectomii au preferat reconstrucţia mamară, iar 21,7% – endoprotezarea.
2. Indicațiile optime pentru reconstrucţia mamară la pacientele cu CGM sunt *absolute* (absența metastazelor la distanță, absența patologiilor severe asociate) sau *relative* (dorința pacientelor, dimensiunile glandei mamare, de care depinde metoda de selectare a plastiei acesteia).
3. Reconstrucția mamară tardive se efectuează peste 6 luni după tratamentul chirurgical radical şi nu are contraindicaţii absolute. În baza cercetării, frecvența complicațiilor a fost de doar 8 cazuri (17%). Originea acestora au fost necroza marginală a lamboului (6.5%), necroza parțiala sau totală a țesuturilor moi (8.6%), supurarea (2.1%). E de menționat că nu au fost înregistrate complicații ca hemoragia, hematoamele sau eventrația postoperatorie. Managementul rațional în reducerea la minim a cazurilor de necroză a fost confirmat prin utilizarea reconstrucţiei mamare cu lamboul TRAM.
4. Cercetarea efectuată acordă reconstrucției mamare, ca opțiune de tratament chirurgical, sprijin bazat pe urmatoarele dovezi: pe lângă faptul că reconstrucţia mamară nu este un impediment pentru efectuarea unui tratament radical adecvat al CGM, s-a înregistrat o ameliorare a supraviețurii pacientelor din lotul de cercetare cu până la 10±4,9%, p =0,068 (în funcție de stadializarea a CGM). La inițierea tratamentului terapeutic adjuvant, în 100% cazuri nu s-a atestat o reținere mai mare de 21 de zile. S-a înregistrat o diferență semnificativă de zile/pat, care s-a redus postoperatoriu cu până la 48%. Timpul ,,tumor-free” pe parcursul studiului, pentru femeile din lotul de cercetare, a fost 87±5%.

5. Aprecierea calității vieții pacientelor incluse în studiu reflectă datele acumulate la distanță : 94±3,5% din femei după mastectomie au tulburări de somn, frică de viitor, un sentiment de inferioritate, inadecvare, are loc deteriorarea relațiilor în familie, care persistă pe parcursul a 2 ani la circa 34±6,9% femei fără reconstrucție mamară și doar la 6±3,5% femei cu reconstrucţie mamară (p= 0,0012), iar în 22±6,1% cazuri eventual survine degradarea familiei. Totodată, 50±7,3% din femei au relatat o deteriorare a relațiilor cu soțul, iar la 35±7% au survenit conflicte interpersonale. Dispariția dorintei sexuale a fost identificată la 30±6,7% dintre pacientele din grupul de control, care în lotul de studiu a fost de trei ori mai mic. Deoarece 76,2±6,3% femei din lotul de cercetare se află la vârsta reproductivă, ameliorarea acestor indicatori este crucială pentru evaluarea la distanță a calității anilor de viață câștigați.

RECOMANDĂRI

1. In urma cercetării, s-a dovedit eficientă considerabilă în vederea evitării eventrației postoperatorie după restabilirea glandei mamare cu ajutorul lamboului TRAM plastia peretelui abdominal efectuată cu alograf din dermă porcină prelucrată în condiții de uzină, produse în SUA si/sau plastia peretelui anterior abdominal efectuată cu plasa sintetică Ethicon.ULTRAPRO^{TM}
2. In vederea unei reconstrucţii reuşite a glandelor mamare, cu obtinerea unei satisfacții maixmale din partea pacientelor, se recomandă o alegere meticuloasă a acestora luînd în calcul starea somatică a sănătăţii, starea tegumentelor în regiunea donatoare cît şi în regiunea recipientă, o abordare echilibrată a marcării preoperaţionale şi cel mai important este respectarea tuturor nuanţelor caracteristice fiecărei metode de reconstructie mamară.

Lista lucrarilor stiințifice, stiințifico-metodice, didactice.
Articole în reviste din Registrul National al revistelor de profil

1. Hotineanu V., **Ureche C**., Hotineanu A., Capros N. Complex chemo-radiotherapeutic attitude and surgery in stage iv breast cancer with bone metastases. Art-Medica 2008 6(33)
2. **Ureche C**. Supravieţuirea pacientelor după mastectimie urmată de reconstrucţie mamară pentru cancer a glandei mamare. Republica Moldova, Buletinul Academiei de Stiinte, Chisnau 2014
3. **Ureche C**.; Hotineanu A.; Serghei B. - Recidivarea cancerului mamar la pacientele cu reconstrucție mamară imediată cu lamboul TRAM supuse mastectomiei cu prezervarea pielii. Republica Moldova, Chisinau 2012
4. **Ureche C** - Reabilitare psihosocială pacientelor cu Cancer a glandei mamare - Republica Moldova, Chisinau 2014

Articole la foruri ştiinţifice naţionale:

5. Jovmir V., Chiaburu S., Rotaru N., **Ureche C**., Machidon V., Jovmir D. Posibilităţile de diagnostic ale carcinomului neinvaziv al glandei mamare în cadrul programului de screening al patologiei glandei mamare. Congresul III Naţional de Oncologie. Culegere de Articole şi teze. Chişinău 2010. pag. 279-285.
6. **Ureche C**. – Reconstrucția mamară imediată la pacientele cu cancer mamar. Congresul XII al asociației Chirurgilor “Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Rezumate. Chișinău 2015. pag. 114

Articole la foruri ştiinţifice internaţionale:

7. **Ureche C.;** Hotineanu A.; Serghei B. Recidivarea cancerului mamar la pacientele cu reconstrucție mamară imediată cu lamboul TRAM supuse mastectomiei cu prezervarea pielii. Congresul National de Chirurgie cu participare Internationala ed. XXVII, 2014, pag. 240. România.

BIBLIOGRAFIE

1. Мереуцэ И., Мунтяну Л. Воздействие стресса на психо-эмоциональное состояние женщин, страдающих раком молочной железы. В: Info-Med, 2007, № 1(11).
2. Agarwal S., Liu J.H., Crisera C.A., Buys S., Agarwal J.P. Survival in breast cancer patients undergoing immediate breast reconstruction. In: Breast J., 2010 Sep.-Oct.; nr. 16(5), p. 503-509. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00958.x. Epub 2010 Jun 29.
3. Ahmed S., Snelling A., Bains M., Whitworth I.H. Breast reconstruction. In: British Medical Journal, 2005; nr. 330(7497), p. 943-948.
4. Ananthakrishnan P., Lucas A. Options and considerations in the timing of breast reconstruction after mastectomy. In: Cleve Clin. J. Med., 2008 Mar.; nr. 75, Suppl. 1, p. S30-33.
5. Arroyo J. M. G., López M. L. D. Psychological Problems Derived from Mastectomy: A Qualitative Study. In: International Journal of Surgical Oncology, 2011, 132461. doi:10.1155/2011/132461
6. Atisha D., Alderman A.K., Lowery J.C., Kuhn L.E., Davis J., Wilkins E.G. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. In: Ann Surg., 2008 Jun; nr. 247(6), p. 1019-1028. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181728a5c
7. Barnsley G.P., Sigurdson L., Kirkland S. Barriers to breast reconstruction after mastectomy in Nova Scotia. In: Canadian Journal of Surgery, 2008; nr. 51(6), p. 447-452.
8. Bellino S., Fenocchio M., Zizza M., Rocca G., Bogetti P., Bogetto F. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics. In: Plast. Reconstr. Surg., 2011 Jan; nr. 127(1), p. 10-17. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f956c0.
9. Bernard Junod, Per-Henrik Zahl, Robert M Kaplan, Jørn Olsen, Sander Greenland. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. In: BMC Cancer, 2011; nr. 11, p. 401. Published online 2011 September 21. doi: 10.1186/1471-2407-11-401.
10. Bezuhly M., Temple C., Sigurdson L.J., Davis R.B., Flowerdew G., Cook E.F. Jr. Immediate postmastectomy reconstruction is associated with improved breast cancer-specific survival: evidence and new challenges from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. In: Cancer, 2009 Oct. 15;nr. 115(20), p. 4648-4654. doi: 10.1002/cncr.24511
11. Brooks J.M., Chrischilles E.A., Landrum M.B., et al. Survival Implications Associated with Variation in Mastectomy Rates for Early-Staged Breast Cancer. In: International Journal of Surgical Oncology, 2012:127854. doi:10.1155/2012/127854.
12. Burstein H.J., Harris J.R., Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita V.T., Hellman S., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology, 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Chang D.W., Ferguson R.E. Primary versus secondary postmastectomy reconstruction. In: Handchir. Mikrochir. Plast. Chir., 2008 Aug; nr. 40(4), p. 25-29. doi: 10.1055/s-2008-1038770. Epub 2008 Aug 20.
14. Choi M., Small K., Levovitz C., Lee C., Fadl A., Karp N.S. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. In: Plast. Reconstr. Surg., 2013 Feb; nr. 131(2), p. 185-191. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182789b13.
15. Collier P., Williams J., Edhayan G., Kanneganti K., Edhayan E. The effect of timing of postmastectomy radiation on implant-based breast reconstruction: a retrospective

comparison of complication outcomes. In: Am. J. Surg., 2014 Mar; nr. 207(3), p. 408-411; discussion 410-411. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.016. Epub 2013 Dec 25.
16. Collins K.K., Liu Y., Schootman M., Aft R., Yan Y., Dean G., et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. In: Breast Cancer Res. Treat., 2011; nr. 126(1), p. 167–176
17. Coman A.E., Murariu G.C., Petrovanu R. Managementul integral al prevenţiei cancerului mamar – noi metode de screening populaţional. În: Practica Medicală, 2008, vol. 3, nr. 2(10), p. 95-99.
18. DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. In: CA Cancer J. Clin., 2014 Jan-Feb; nr. 64(1), p. 52-62. doi: 10.3322/caac.21203. Epub 2013 Oct 1. Review. PMID: 24114568
19. Djohan R., Gage E., Bernard S. Breast reconstruction options following mastectomy. In: Cleve Clin. J. Med., 2008 Mar; nr. 75, Suppl 1: S17-23.
20. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. In: Eur. J. Cancer, 2013 Apr; nr. 49(6), p. 1374-1403.
21. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A., Williams S.A., Tebockhorst S. Current trends in breast reconstruction: survey of American Society of Plastic Surgeons 2010. In: Ann. Plast. Surg., 2013 Jan; nr. 70(1), p. 103-110. doi: 10.1097/SAP.0b013e31822ed5ce.
22. Hammond D.C. Latissimus dorsi flap breast reconstruction. In: Plast. Reconstr. Surg., 2009 Oct; nr. 124(4), 1055-1063. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b6bf05.
23. Howard M.A., Polo K., Pusic A.L., Cordeiro P.G., Hidalgo D.A., Mehrara B., Disa J.J. Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. In: Plast. Reconstr. Surg., 2006 Apr 15; nr. 117(5), p. 1381-1386.
24. Jiang Y.-Z., Liu Y.-R., Yu K.-D., Zuo W.-J., Shao Z.-M. Immediate Postmastectomy Breast Reconstruction Showed Limited Advantage in Patient Survival after Stratifying by Family Income. Guan X.-Y., ed. PLoS ONE 2013; 8(12):e82807. doi:10.1371/journal.pone.0082807.
25. Metcalfe K.A., Semple J., Quan M.L., Vadaparampil S.T., Holloway C., Brown M., Bower B., Sun P., Narod S.A. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. In: Ann. Surg. Oncol., 2012 Jan; nr. 19(1), p. 233-241. doi: 10.1245/s10434-011-1828-7. Epub 2011 Jun 15.
26. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. In: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2008; nr. 27(1), p. 32. doi:10.1186/1756-9966-27-32.
27. Munhoz A.M., Montag E., Filassi J.R., Gemperli R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. In: World J. Clin. Oncol., 2014 Aug 10; nr. 5(3), p. 478-494.
28. National Cancer Institute: PDQ Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 08/22/2013. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional. Accessed November 12, 2013.
29. Pacella S.J., Vogel J.E., Locke M.B., Codner M.A. Aesthetic and technical refinements in latissimus dorsi implant breast reconstruction: a 15-year experience. In: Aesthet Surg. J., 2011 Feb; nr. 31(2), p. 190-199. doi: 10.1177/1090820X10395506.

30. Perdikis G., Koonce S., Collis G., Eck D. Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap for Breast Reconstruction: Bad Rap or Good Flap? In: Eplasty, 2011; nr. 11, p. e39.
31. Roje Z., Janković S., Ninković M. Breast reconstruction after mastectomy. In: Coll. Antropol., 2010 Mar; nr. 34 Suppl 1, p. 113-123.
32. Vasey F.B., Ricca L. Breast reconstruction after breast-cancer surgery. In: N. Engl. J. Med., 2009 Jan 22; nr. 360(4), p. 419-420; author reply 420-421.
33. Veronesi P., Ballardini B., De Lorenzi F., Magnoni F., Lissidini G., Caldarella P., Galimberti V. Immediate breast reconstruction after mastectomy. In: Breast, 2011 Oct; nr. 20 Suppl 3, p. 104-107.
34. Wolff A.C., Comchek S.M., Davidson N.E., et al. Cancer of the breast. In: Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H, et al., eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 91

ADNOTARE

Corneliu Ureche

„Reabilitarea chirurgicală a pacientelor cu cancer al glandei mamare supuse tratamentului complex”

Teză de doctor în medicină

Chișinău, 2015

Structura tezei. Teza este expusă pe 100 de pagini și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări, bibliografie din 188 denumiri, 33 tabele, 48 figuri, 11 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 7 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei mamare, reconstrucție mamară, mastectomie, TRAM, LDMF, implant mamar, expandor tisular, supraviețuire generală, supraviețuire fără recidivă

Domeniul de studiu. Oncologie.

Scopul. Optimizărea managementului tratamentului multimodal complex al CGM, atât din punct de vedere al rezultatului clinic final al patologiei de bază, cât și din punct de vedere al rezultatului cosmetic și estetic al tratamentului reconstructiv.

Obiectivele tezei. Studierea indicaţiilor absolute și relative la pacientele care necesită reconstrucţia glandei mamare. Determinrea conduitei chirurgicale și stabilirea managementului chirurgical, determinarea frecvenței și originii complicaţiilor apărute după reabilitare. Analiza rezultatelor imediate și la distanţă ale tratamentului reabilitaţional la aceste paciente. Aprecierea parametrilor ameliorării calităţii vieţii la pacientele supuse reconstrucţiei glandei mamare.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în Republica Moldova, pe materialul propriu a fost elaborat tratamentul chirurgical reconstructiv de elecţie la pacientele cu cancer al glandei mamare supuse tratamentului complex, în funcție de stadiul maladiei și tehnica de mastectomie, durata și frecvența radioterapiei și chimioterapiei.

Problema științifică soluționată. Au fost apreciate rezultatele timpurii și la distanţă consecutive tratamentului chirurgical efectuat. Am analizat evoluţia clinico-paraclinică a pacientelor cu CGM în funcție de tratamentul specific primit și stadiul maladiei.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Studiul efectuat a permis demonstrarea contribuției fiecărei metode de tratament chirurgical reconstructiv la pacientele supuse mastectomiei, chimio- și radioterapiei CGM în elaborarea tacticii ulterioare de diagnostic și tratament. A fost efectuată analiza reușitei corecției chirurgicale a glandei mamare în aspect prospectiv, fiind evaluate 3 puncte temporale (la externare, peste 3 luni și 12 luni), pentru a determina succesul intervenției chirurgicale de reconstructie mamară. Studiul efectuat a demonstrat superioritatea stării psihoemoționale și a reintegrării sociale, familiale a pacientelor cu CGM supuse tratamentului complex, susținut de operație reconstructivă.

АННОТАЦИЯ

Корнелиу Уреке

“Хирургическая реабилитация пациентов с раком молочной железы, перенесших комплексное лечение”

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Кишинэу, 2015

Структура. Диссертация изложена на 100 страницах и состоит из введения, 4-х глав, выводов и рекомендаций, списка литературы из 188 ссылок, 33 таблиц, 48 рисунков,11 приложений. Полученные результаты опубликованы в 7 научных публикациях.

Кючевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, мастэктомия, TRAM, LDMF, имплант молочной железы, тканевой экспандер, общая выживаемость, выживаемость без рецидива. **Область исследования.** Онкология.

Цель исследования. Оптимизировать менеджмент мультимодального комплексного лечения рака молочной железы как в плане клинического результата основной патологии, так и в плане косметического и эстетического исхода. **Задачи исследования.** Изучение относительных и абсолютных показаний к реконструктивным операциям молочной железы. Определение хирургической тактики и утверждение хирургического подхода, определение происхождения и частоты послеоперационных осложнений. Оценка параметров качества жизни у больных, перенесших реконструктивные операции.

Научная новизна и оригинальность исследования. Впервые в Республике Молдова на собственном материале было разработано выборочное реконструктивное хирургическое вмешательство в зависимости от стадии рака молочной железы, техники мастэктомии, частоты и продолжительности химио- и радиотерапии.

Исследуемая научная проблема. Оценены ранние и отдаленные результаты последовательного хирургического лечения. Мы проанализировали клинико-параклиническую эволюцию больных с раком молочной железы в зависимости от полученного лечения и стадии заболевания.

Теоретическая значимость и прикладная ценность. Данное исследование позволило продемонстрировать значимость каждого метода реконструкции молочной железы у женщин после мастэктомии, химио- и радиотерапии при определении диагностической и лечебной татктики. Анализ успешной хирургической коррекции молочной железы в проспективном аспекте оценивается тремя временными точками (при выписке, после 3-х месяцев и 12-ти месяцев). Исследование продемонстрировало наилучшие показатели психоэмоционального состояния, социальной, семейной реинтеграции у женщин, перенесших мастэктомию с последующей реконструктивной операцией молочной железы.

SUMMARY

Corneliu Ureche

„Surgical reabilitation of patients with breast cancer after complex treatment”

Thesis for the scientific degree of MD, PhD

Chisinau, 2015

The thesis structure. The thesis includes introduction, 4 chapters, resolution, conclusions, recommendations, 33 tables, 48 figures, bibliography of 188 sources, 100 pages of basic text. The obtained results were published in 7 scientific works.

Keywords: Breast cancer, mammary gland reconstruction, mastectomy, TRAM, LDMF, mammary implant, tissue expander, mamelono-areolar complex, general survival, survive without recurrence.

The research area. Oncology.

Study aim. To improve the management of multimodal complex treatment CMG, taking into consideration the final clinical result of the basic pathology and the cosmetic – esthetic results of reconstructive treatment.

Study objectives: to study absolute and relative indications for reconstruction of mammary gland. To determine the surgical conduct, to establish the surgical management and to appreciate the frequency and origin of complications after rehabilitation. The analysis of immediate and distant results after rehabilitation treatment of these patients. To appreciate the parameters of quality life improving after mammary reconstruction.

The novelty and the scientific originality. For the first time in Republic of Moldova was evaluated surgical reconstruction elective treatment for patients with breast cancer, undergoing the complex treatment depending on stage of pathology and the techniques of mastectomy, duration and frequency of radiotherapy and chemotherapy.

The scientific solved problem: there were appreciated early and distant results after performed surgical treatment. I have analyzed clinical and laboratory evolution of patients with CMG depending on specific treatment and the pathology stage.

The theoretical significance and the applicative value of the work. The performed study has demonstrated the individual contribution of different methods of surgical reconstructive treatment of patients undergoing mastectomy, chemo- and radiotherapy of CMG for elaboration the following tactics of diagnosis and treatment. The analysis of successful surgical correction of mammary gland, 3 temporal points have been evaluated (at discharge, after 3 and 12 months), for determining the success of surgical operation. The performed study has demonstrated the superiority of psycho emotional state, social and family reintegration of patients after complex reconstructive treatment.

LISTA ABREVIERILOR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Analysis Of Variance between groups
BP	Bodily Pain
CAF	Ciclofosfan-Adriomicin-Fluoruracil
CGM	cancerul glandei mamare
CMA	complex mamelono-areolar
CMF	ciclofosfan-metotrexat-fluorurocil
CȘOR	Centrul Științific Oncologic din Rusia
CV	calitatea vieții
EIC	component extensiv intraductal
ERF	Epigastric Rectus Flap
GH	General Health
GM	glandă mamară
H-E	hemotoxilin-eozin
HRQOL	Health-Related Quality Of Life
HTA	hipertensiune arterială
IMSP IO	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
IMSP SCR	Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Republican
IP USMF	Instituția Publică Universitatea de Medicină și Farmacie
LDMF	Latissimus Dorsi Muscle Flap
ME	mastectomie
MEP	mastectomie parțială
MET	mastectomie totală
MH	Mental Health
MOS SF-36	Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PF	Physical Functioning
R.M.	reconstrucție mamară
RMI	reconstrucție mamară imediată
RMT	reconstrucție mamară tardivă
RP	Role Physical
RE	Role Emotional
RP+	receptori progesteronici pozitivi
RE+	receptori estrogenici pozitivi
TNM	Tumor node metastasis
TRAM	Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap
SF	Social Functioning
SFR	supraviețuire fără recidivă
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SG	supraviețuire generală
QALY	Quality Adjusted Life Years
UICC	Union for International Cancer Control
VAM	vancomicin-adriomicin-metotrexat
VRAM	Vertical Rectus Abdominis Musculocutaneous flap
VPN	valoarea predictiv-negativă
VPP	valoarea predictiv-pozitivă
VT	Vitality