

**I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din
Arad**

ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ



Arad, 2025

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Tratamentul multimodal al leziunilor mamare maligne superpozat subtipurilor moleculare. Evaluarea valorii profilului lipidic ca factor de prognostic în cazul pacientelor cu terapie neoadjuvantă

Doctorand: **Faur Flaviu Ionuț**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Habil. Dr. Bogdan Totolici**



PhD THESIS SUMMARY

Multimodal Treatment of Breast Cancer Stratified by Molecular Subtypes. Evaluation of the Prognostic Value of the Lipid Profile in Patients Undergoing Neoadjuvant Therapy

PhD Student: **Faur Flaviu Ionuț**

Scientific supervisor: **Prof. Univ. Habil. Dr.Bogdan Totolici**



CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
CAPITOLUL 1. CARACTERISTICILE EPIDEMIOLOGICE ALE NEOPLASMULUI MAMAR.....	3
CAPITOLUL 2. ASPECTE HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE.....	3
CAPITOLUL 3. CARACTERISTICILE GENETICO-MOLECULARE.....	4
CAPITOLUL 4. FACTORI PROGNOSTICI ȘI PREDICTIVI ÎN EVOLUȚIA CANCERULUI MAMAR.....	5
CAPITOLUL 5. ASPECTELE IMAGISTICE DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL MAMAR.....	6
CAPITOLUL 6. TRATAMENTUL CHIRURGICAL.....	6
PARTEA SPECIALĂ	
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	8
CAPITOLUL 7. IPOTEZA DE LUCRU/SCOP/OBIECTIVE GENERALE.....	8
CAPITOLUL 8. ROLUL PREDICTIV AL PROFILULUI LIPIDIC, P53 ȘI KI-67 ÎN CONFORMITATEA CU SUBTIPURILE MOLECULARE ALE CANCERULUI MAMAR.....	9
8.1. Ipoteză/scop/obiective.....	10
8.2. Materiale și metode.....	11
8.3. Rezultate.....	12
8.4. Discuții.....	15
8.5. Concluzii.....	17

**CAPITOLUL 9. BIOPSIA GANGLIONULUI SANTINELĂ ÎN CANCERUL MAMAR
UTILIZÂND DIFERITE FORME DE TRASORI DE DETECȚIE SUPERPOZAT
SUBTIPURILOR MOLECULARE ȘI DENSITĂȚII
GLANDULARE.....17**

9.1. Ipoteză/scop/obiective.....18

9.2. Materiale și metode.....18

9.3. Rezultate.....20

9.4. Discuții.....25

9.5. Concluzii.....28

**CAPITOLUL 10. SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A PARAMETRILOR SÂNGELUI
PERIFERIC CA PREDICTOR AL RĂSPUNSULUI LA CHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ
ÎN CANCERUL MAMAR.....29**

10.1. Ipoteză/scop/obiective.....29

10.2. Materiale și metode.....30

10.3. Rezultate.....32

10.4. Discuții.....36

10.5. Concluzii.....39

**CAPITOLUL 11. METABOLISMUL LIPIDIC ÎN CANCERUL MAMAR: O ANALIZĂ
NARATIVĂ A IMPLICAȚIILOR PROGNOSTICE ȘI A DISLIPIDEMIEI INDUSE DE
CHIMIOTERAPIE.....40**

11.1. Ipoteză/scop/obiective.....40

11.2. Materiale și metode.....41

11.3. Rezultate.....41

11.4. Discuții.....45

11.5. Concluzii.....49

CAPITOLUL 12. DISCUȚII GENERALE.....49

CAPITOLUL 13. CONCLUZIILE GENERALE.....	52
CAPITOLUL 14. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚII INOVAȚIVE.....	54
BIBLIOGRAFIE.....	57
LISTA DE PUBLICAȚII.....	60

ABREVIERI

ER- receptori estrogenici

PR- receptori progesteronici

NACT- terapie neoadjuvantă

ACT- terapie adjuvantă

BCS- Breast conservative surgery

SLNB- Santinel lymph node biopsy

ALND- Axillary lymph node dissection

OS- Overall survival

TILS- Infiltratul limfocitar tumoral

NLR- Raportul neutrofile-limfocite

PLR- Raportul trombocite-limfocite

LMR- Rapotul limfocite-monocite

SII- Index de inflamație sistemică

MB- Albastru de Metilen

ICG- Verde de Indocianină

CEUS- Ultrasonografie cu substanță de contrast

HDI- indicele de dezvoltare umană

WHI- Women Health Initiative

BMI- body mass index

TNBC- triple negative breast cancer

HE- Hematoxinilin eozină

SMA- Actina mușchilui neted

EMA- Antigenul de membrană epitelială

HMWCK- Citokeratine cu greutate moleculară mare

TAM- Macrofage asociate tumorii

NPI- Indicele de prognostic Nottingham

ACS- American Cancer Society

BIRADS- Breast Imaging Report and Data System

ASBrS- Societatea Americană a Chirurgilor Senologi

RMM- Radical modified mastectomy

SSM- Mastectomia cu prezervare tegumentară

INTRODUCERE

Cancerul mamar reprezintă forma neoplazică cea mai comun diagnosticată cauzând o mortalitate și o morbiditate semnificativă în rândul pacienților astfel că în anul 2020 cancerul mamar a reprezentat 12% din totalitatea cazurilor de neoplazii diagnosticate la nivel global. În ciuda faptului că se încearcă conturarea unei metodologii standard de screening, diagnostic și tratament, incidența acestei forme de cancer continua să prezinte un trend ascendent. Evoluția în timp a posibilităților terapeutice a fost una fulminantă în prezent accentul fiind conturat asupra terapiilor personalizate ghidate de biomarkeri specifici. Cancerul mamar reprezintă o patologie cu o complexitate specifică guvernată de aspecte moleculare, histopatologice, imunohistochimice și evoluția clinică [1-2].

Integrarea terapiilor țintite și modularea chimioterapiei în funcție de anumiți biomarkeri a permis o descaladare chirurgicală și implementarea unor procedee chirurgicale conservatoare (BCS) respectiv unor procedee chirurgicale oncoplastice (OBCS) a căror rezultate oncologice sunt non-inferioare procedeelelor amputative dar cu obținerea unui rezultat estetic superior.

Importanța identificării unor potențiali biomarkeri predictivi și prognostici este un aspect cardinal în managementul cancerului mamar, în vederea stratificării pe grupe de risc evolutiv și conturării posibilității de răspuns terapeutic respective inițierea unei terapii personalizate. Stratificarea moleculară este un deziderat foarte important în managementul cancerului mamar permițând conturarea unei strategii terapeutice personalizate. Expresia pozitivă a receptorilor hormonal (receptorilor estrogenici-ER și receptorilor progesteronici- PR) pe analiza imunohistochimică, reprezintă posibilitatea conturării unei terapii endocrine țintite și încadrearea ER și PR ca potențiali biomarkeri dar cu toate acestea au fost evidențiate cazuri ce au dobândit o rezistență la terapia endocrină în ciuda expresie pozitive a receptorilor. Supraexpresia receptorului transmembranar HER2 conturează un subtip molecular care prezintă o incidență de 15-20% în rândul cancerului mamar și care beneficiază de terapie țintită anti-HER2 (trastuzumab-Herceptin). Identificarea unor biomarkeri cu potențial predictiv în ceea

ce privește rezistența terapeutică ghidată pe subtipul molecular al tumorii este reprezentă un domeniu de interes pentru studiile actuale [3].

Existența unor factori cu potential predictiv și prognostic a permis modularea terapiei respectiv urmărirea răspunsului post-terapeutic. Dacă este să ne referim la mecanismele implicate în procesul carcinogenetic al neoplasmului mamar dezechilibrele metabolice prezintă un rol cardinal. Metabolismul lipidic prezintă un rol major în ceea ce privește proliferarea celulară, procesul apoptotic și cel al metastazării celulelor tumorale. Celulele canceroase sunt metabolic dependente astfel că produșii lipidici generează energia necesară pentru asigurarea stabilității celulare, susținând creșterea și procesul de diviziune celulară. În ceea ce privește cancerul mamar destructurarea sintezei lipidice și degradarea căilor de conducere intra și intercelulare a fost observată, iar tumorile mamare prezintă un necesar important de lipide și produși asociați pentru susținerea metabolică. Existența unor biomarkeri predictivi în ceea ce privește răspunsul tumoral la terapia NACT și centrarea acestor în conformitatea cu anumite valori cut-off respectiv subtipul molecular al tumorilor ar reprezenta un real progres științific. Pentru expectativelor terapeutice și obținerea unor rezultate semnificative pe termen mediu și lung privind supraviețuirea la distanță (OS) și intervalul liber de boală consider necesară analiza micromediului tumoral. Acest aspect prezintă un real interes datorită posibilității obținerii unor potențiali biomarkeri predictivi și totodată conturarea unor strategii terapeutice centrate pe valorile acestora. Micromediul mediul tumoral este reprezentat de structuri celulare parte componentă a sistemului imun cu rol în modularea procesului de carcinogeneză [4-5].

Tratamentul cancerului mamar reprezintă o provocare constantă datorită necesității menținerii unui control asupra bolii cu minimalizarea riscului de recurență loco-regională sau la distanță și totodată capacitatea de management al complicațiilor. Dacă este să ne referim la complicațiile post-terapeutice în cancerul mamar este primordială clasificarea acestora în complicații imediate sau la distanță. Complicațiile la distanță celel mai redutabile sunt centrate pe riscul de recidivă loco-regională sau recidivă sistemică. Personalizarea terapeutică și implementarea unor criterii de selectivitate terapeutică în cazul pacienților cu cancer mamar a condus la creșterea ratei de răspuns la terapiile adjuvante sau neoadjuvante. Totodată progresele la nivel de analiză genomică și moleculară cu inițierea imunoterapiilor și a terapiilor țintă pot

contura un areal de interes major care permite augumentarea perspectivelor prognostice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Incidența cancerului mamar la nivel global reprezintă o problemă de sănătate carinală, astfel că aproximativ 290.000 de femei respective 3000 de bărbați sunt diagnosticați cu neoplasm mamar în fiecare an pe continentul american conform ultimelor statistici din literatură. Cancerul mamar ramâne cea mai comună forma de neoplazie în rândul femeilor sumarizând 31% din cazurile noi diagnosticate ocupând un loc 2 în ceea ce privește mortalitatea. O analiză importantă realizată în USA evidențiază faptul că 44.000 de americani decedază anual datorită acestei forme de cancer. Din punct de vedere al incidenței globale, această formă de neoplazie se află într-un stadiu de platou cu o creștere minim semnificativă de aproximativ 0.5%/an începând cu anul 2000, având o mortalitate prin cancer cu un peak în anul 1989 având un declin semnificativ de 42% până în anul 2000 actualmente mortalitatea fiind de 1.1%/an, conform analizei globale efectuate în perioada 2013-2019. Contextual aspectele de morbiditate și mortalitate sunt interconectate cu nivelul social al fiecărei regiuni și mai exact cu posibilitate accesării unor programe de screening precoce și totodată aderării terapeutice contextuale [5-7].

CAPITOLUL 1. CARACTERISTICILE EPIDEMIOLOGICE ALE NEOPLASMULUI MAMAR

Importanța identificării factorilor de risc în cadrul carcinogenezei senologice este absolut necesară, aceștia stând la baza progresiei tumorale. Factorii de risc sunt divizați în factori modificabili și non-modificabili. În ceea ce privește cancerul mamar au fost identificați factori de risc cu tropism preponderent în cazul cancerului mamar respectiv factor de risc cu implicație multineoplazică [8].

CAPITOLUL 2 ASPECTE HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE

Din punct de vedere topografic incideța tumorilor mamare este superpozată distribuției glandulare de novo astfel că majoritatea tumorilor prezintă tropism de dezvoltare la nivelul cadranelor supero-extern (CSE) al sânului, cu un procent situat între 40-60%. Următorul situs de dezvoltare al tumorilor este reprezentat de cadranelor supero-intern (CSI) cu un procent de 10-20%, urmat de cadranelor infero-extern (CIE) cu un procent de 10-12% respectiv cadranelor infero-intern (CII) cu un procent 5-7%. Cadranelor central (CC) prezintă o incidență de dezvoltarea a tumorilor de aproximativ 12% iar în aproximativ 3% din cazuri tumorile au o distribuție difuză la nivelul glandei [9].

Tehnicile imunohistochimice prin utilizarea unor anticorpi specifici permit identificarea unor antigene tisulare specifice, având la bază sisteme de detecție cromogenice și fluorescente. Expresia proteică de la nivel tisular permite definitivarea caracteristicilor moleculare tumorale și posibilul răspuns terapeutic. E-cadherina reprezintă un marker specific pentru cancerul mamar, fiind la bază o proteină de adeziune celulară, iar pierderea expresiei e-cadherinei reprezintă un marker de diagnostic specific al carcinomului lobular invaziv [10].

CAPITOLUL 3. CARACTERISTICILE GENETICO-MOLECULARE

Caracteristicile genetice ale cancerului mamar reprezintă un aspect fundamental datorită impactului major asupra evoluției și tratamentului în dinamică. Susceptibilitatea genetică reprezintă cel mai important factor de risc în dezvoltarea tumorală mai ales în ceea ce privește tumorile în fază incipientă. Raportându-ne la tumorile în fază incipientă aproximativ 10-20% prezintă tropism ereditar. Studii recente evidențiază faptul că mutațiile germinale precum BRCA 1/2 prezintă relevanță clinică având un impact asupra terapiei de urmat.

Analiza ARN și a profilului molecular a realizat o adevărată revoluție în ceea ce privește înțelegerea carcinogenezei tumorilor mamare, a heterogenității și a selecției terapeutice în ultimul deceniu. Analiza moleculară intrinsecă evidențiază conform studiilor elaborate de Herschowitz și colaboratorii în 2007, Perou și colaboratorii în 2000 respectiv Sorlie în 2001 cinci subtipuri moleculare: luminal A, luminal B, HER2-E, bazal-like și claudin-low. Analiza unui număr semnificativ de studii care au la bază

secvențierea genomică tumorală, analiza transcripțională și secvențierea exomică au definitivat diversitatea genetică a cancerului mamar, diversitatea moleculară și existența unor posibili biomarkeri predictivi din punct de vedere evolutiv și din punct de vedere a răspunsului terapeutic. Identificarea sistematică a mutațiilor reprezintă o adevărată provocare datorită variațiilor tumorale și a heterogenității spațiale. Aproximativ 5-10% din totalul cancerelor mamare este atribuit formelor cu tropism genetic pe fondul mutațiilor germinale. BRCA1/2 gene cu penetrață ridicată, cu tropism la nivelul cromozomului 17q21 respectiv 13q12-13 prezintă un rol important în ceea ce privește integritatea genomică fiind considerate un adevărat gardian genomic. Riscul cumulativ de dezvoltare a cancerului mamar pe parcursul vieții în cazul pacientelor cu mutație BRCA1 este de 72% respectiv de 69% în cazul BRCA2 respectiv un risc adițional de dezvoltare a cancerului ovarian de 44% în cazul mutației BRCA1 respectiv 17% în cazul mutației BRCA2 [11].

CAPITOLUL 4. FACTORI PROGNOSTICI ȘI PREDICTIVI ÎN EVOLUȚIA NEOPLASMULUI MAMAR

În ceea ce privește factorii prognostici aceștia prezintă capacitatea de genera informații cu privire la parcursul evolutiv al pacienților din punct de vedere clinic, al intervalului liber de boală, al supraviețuirii pe termen lung și totodată pot cataliza profilul de agresivitate al tumoral. Factorii predictivi prezintă capacitanță absolută în ceea ce privește evidențierea profilului de rezistență tumorală, stratificarea terapeutică optimală în funcție de potențialul responsiv al tumorilor la terapiile adjuvante sau neoadjuvante și posibilitatea limitării toxicității medicamentoase în cazul non-responsivității terapeutice.

Ki-67 reprezintă o proteină cu origine nucleară care prezintă expresie în cursul activității celulare din faza G1, S, G2 și M a ciclului celular fără expresie în faza G0. La nivel de activitate clinică Ki-67 prezintă un impact în utilitatea cotidiană, exprimând gradul de proliferare celulară fiind direct proporțional cu gradul de diviziune celulară [12].

Incidența dezechilibrelor metabolismului lipidic în rândul pacienților cu cancer mamar este într-o continua creștere, carcinogeneza fiind un proces complex multifactorial dependent. Un areal important de interes științific în cazul cancerului

mamar are la bază evaluarea metabolismului lipidic și posibilitatea evidențierii unor posibili factori predictive și prognostici.

Alterările genetice în cazul cancerului mamar prezintă un interes major la nivelul centrelor de cercetare. Una dintre cele mai studiate mutații este mutația genei TP53 care are drept rol codificarea proteinei supresoare de tumori p53, prea bine cunoscută ca fiind gardianul genomic datorită rolului de pivot în ceea ce reprezintă menținerea stabilității genomice, parte componentă a ciclului celular [13].

CAPITOLUL 5. ASPECTELE IMAGISTICE DE DIAGNOSTIC ÎN NEOPLASMUL MAMAR

Implementarea programelor de screening are drept scop identificarea tumorilor mamare în stadii incipiente în cazul femeilor asimptomatice din punct de vedere clinic. Mamografia reprezintă modalitatea de screening cel mai frecvent utilizată iar introducerea variantei de mamografie digitală cu tomosinteză reprezintă un real progres în ceea ce privește screeningul și diagnosticul leziunilor mamare.

Mamografia simplă nu prezintă capacitate de detecție absolute, mai ales când vorbim de sâni cu structură glandulară densă. Mamografia digitală cu tomosinteză (DBT) reprezintă o tehnică mamografică care se realizează în aceeași fază de achiziție doar că tubul de radiație are o tranziție în jurul glandei comprimate în vederea obținerii mai multor imagini secvențiale.

US este o componentă importantă de diagnostic a leziunilor cu impact clinic major respectiv a celor decelate mamografic, care permite caracterizarea leziunilor și încadrarea pe clase de risc ecografic. Într-un trial randomizat multicentric care a inclus paciente cu densitate glandulară ridicată rata de detecție mamografică ca procedură unică de diagnostic a fost de 7.6 la 1000 de femei evaluate cu o creștere semnificativă la peste 11/1000 de femei evaluate odată cu adăugarea ecografiei mamare ca metodă adițională mamografiei, metoda combinată crescând semnificativ eficiența [14].

Evaluarea prin rezonanță magnetică nucleară a leziunilor mamare reprezintă modalitatea cu sensibilitatea cea mai ridicată privind detecția și stadializarea loco-regională. Injectarea intraveinoasă de substanță de contrast ce are la bază gadolinium

permite aprecierea modificărilor intratumorale și peritumorale respectiv identificarea unor aspecte ce țin de caracteristicile vasculare tumorale.

CAPITOLUL 6. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical al neoplasmului mamar prezintă o valoare istorică remarcabilă primele date istorice cu privire la intervențiile asupra glandei mamare datează încă de acum 3000 de ani. Din punct de vedere evolutiv tehnicile chirurgicale asupra glandei mamare prezintă trei mari epoci: prehalstediană, halstediană și posthalstediană, fiecare dintre acestea prezentând avantaje și dezavantaje în raport cu standardele vremurilor [15].

Date importante din literature relevă date importante care certifică sensibilitatea MRI ca modalitate de detecție a leziunilor mamare cu potențial malign. Un studiu publicat de Kuhl și colaboratorii în care realizează o analiză pe o durată de 5 ani care include peste 500 de femei cu risc crescut de dezvoltare a unui cancer mamar, care identifică o sensibilitate detecțională superioară comparativ cu explorarea mamografică și ecografică (91% vs 33% vs 40%) [16].

Raportându-ne la evoluția managementului axilei, în momentul de față s-a produs o descaladare tehnică de evaluare a situației loco-regionale ganglionare prin efectuarea biopsiei ganglionului sentinelă (SLNB). Tehnica a fost fundamentată de către Krag și Giuliano în anul 1994. Ganglionul sentinelă descris de Sorgius reprezintă prima stație a drenajului limfatic iar evaluarea acestuia poate oferi date importante cu privire la potențialul metastatic limfatic și o stadializare a bazinului limfatic [17].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOLUL 7. IPOTEZA DE LUCRU/SCOP/OBIECTIVE GENERALE

Scopul studiului doctoral. Evidențierii unor posibili biomarkeri predictivi în cazul pacienților care beneficiază de NACT cu scopul obținerii unor valori cut-off personalizate în raport cu subtipurile moleculare. Un alt scop este reprezentat de evidențierea unor parametri care pot influența procesul de identificare al ganglionului sentinela în vederea descaladării axilare.

Motivația studiului doctoral. Particularitățile carcinogenezei tumorale mamare respectiv heterogenității terapeutice augmentează nevoia centralizării unor repere biologice standard centrate pe subtipurile moleculare care să permită modularea terapeutică personalizată. O categorie selectă a pacienților cu diagnostic de cancer mamar sunt cei care beneficiază de terapie neoadjuvantă cu scopul obținerii unei descaladări stadiale. Nu de puține ori beneficiile terapiilor neoadjuvante prezintă rezultate îndoielnice pe fondul inexistenței unor biomarkeri predictivi cu integrare clinică.

Obiectivele studiului doctoral

Obiectivele studiului doctoral sunt centrate pe managementul multimodal al cancerului mamar în conformitate cu caracteristicile moleculare, având la bază integrarea unor caracteristici de ordin analitic tumoral, genomic respectiv imunohistochimic.

- Compararea caracteristicilor histopatologice, imunohistochimice și genetice ale cancerului mamar.
- Inițierea unor potențiali biomarkeri predictivi precum HDL, LDL, VLDL, Tg, Colesterol total, Apo-A1 și Apo-B în cazul pacienților care au beneficiat de NACT în raport cu subtipurile moleculare.
- Evaluarea modificărilor profilului lipidic la pacienții cu cancer mamar în timpul și după NACT și evaluarea corelațiilor dintre prezența/absența dislipidemiei și pCR.

- Evaluarea dislipidemiei în cazul pacienților cu cancer mamar care beneficiază de NACT în corelație cu regimul chimioterapic utilizat.
- Evaluarea statusului TP53 și a Ki-67 în raport cu subtipurile moleculare tumorale și răspunsul tumoral la NACT.
- Evaluarea capacității de identificare a SLNB în raport cu caracteristicile moleculare și imagistice tumorale folosind diverși trăsori de detecție.
- Evaluarea influenței trăsorului folosit pentru identificarea SLN, asupra numărului de ganglioni excizați și a gradului de invazie microscopică.

Validarea unui potential biomarker predictiv cu acțiune asupra unui eșantion de studiu în vederea modulării terapeutice necesită îndeplinirea mai multor criterii standard:

- 1) Reproducibilitatea tehnica a biomarkerului
- 2) Validitate analitică
- 3) Aplicabilitate clinică nișată asupra unui grup/subgroup țintă
- 4) Calitate prognostică/predictivă
- 5) Capacitatea biomarkerului de a realiza ghidajul terapeutic cu beneficiu clinic.

CAPITOLUL 8. ROLUL PREDICTIV AL PROFILULUI LIPIDIC, P53 ȘI KI-67 ÎN CONFORMITATE CU SUBTIPURILE MOLECULARE ALE CANCERULUI MAMAR

Introducere

Cancerul mamar reprezintă o problemă de sănătate la nivel mondial fiind cea mai comună formă de malignitate în rândul femeilor cu o mortalitate semnificativă. Cuantificarea și validarea unor factori predictive și prognostici reprezintă un deziderat important al cercetărilor curente. La nivelul literaturii de specialitate sunt descriși numeroși factori cu potential predictive precum tipul histologic, gradul histologic, invazia limfo-vasculară, dimensiunea tumorală, statusului ganlionilor axilari, receptorii hormonal. În prezent o parte importantă dintre aceștia sunt parte componentă activă în procesul de stadializare a cancerului mamar totuși existând unele invalidări cu privire la distribuția acestora în raport cu subtipurile moleculare ale tumorilor mamare. Există

biomarkeri cu potential integrativ în ceea ce privește evoluția pacienților cu cancer mamar a căror validare este intens discutată. Biomarkeri precum profilul lipidic reprezentat de HDL, LDL, VLDL, Trigliceride, Colesterol total, Apolipoproteina A1 și Apolipoproteina B) respective statusul mutant la p53 și indicele de proliferare mitotică ki-67 a căror validare ar permite stabilirea unor valori cut-off generale sau titrate în funcție de subtipul molecular tumoral cu posibilitate integratică terapeutică. Dislipidemia reprezintă o parte component importantă a sindromului metabolic având un rol important în ceea ce privește carcinogeneza diferitelor tipuri tumorale precum cancerul de prostate, cancerul ovarian sau renal [18].

8.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specifice

Ipoteză principală

Pentru eficientizarea terapeutică și obținerea unor rezultate superioare este importantă titrarea unor parametrii cu potential predictive și integrearea clinică a acestora. Ipoteza principală a studiului este reprezentată de evaluarea potențialului predictiv al profilului lipidic reprezentat de HDL, LDL, VLDL, Apo-A1, Apo-B, Tg, Colesterol total în cazul pacienților care beneficiază de NACT și totodată integrarea contextuală a evaluării statusului mutant p53 respectiv a activității mitotice tumorale.

Obiectivele specifice

1. Analiza caracteristicilor demografice și clinic ale pacienților cu diagnostic histopatologic și imunohistochimic de carcinoma mamar. Determinarea distribuției pe sexe, grupe de vârstă, BMI cu clasificarea pacienților în conformitate standardele Organizației Mondiale a Sănătății.
2. Analiza parametrilor serologici în vederea evaluării caracterului predictiv al acestora. Determinarea profilului lipidic (HDL, LDL, VLDL, Apo-A1, Apo-B, Tg, Colesterol total) într-un mod standardizat în cazul pacienților cu NACT atât pre-NACT cât și post-NACT cu scopul de a analiza datele în raport cu răspunsul tumoral la terapia NACT.
3. Evaluarea răspunsului tumoral complet în raport cu statusul mutant al p53, subtipul molecular tumoral, cT, tipul de chimioterapie utilizat și subtipul histologic al tumorii.

4. Analiza statusului mutant al p53 în raport cu activitatea mitotică tumorală (ki-67) și rata de răspuns la NACT superpozat subtipurilor moleculare.
5. Analiza parametrilor imagistici și a stadializării cTNM.

8.2. Material și metode

Design studiului: Caracteristicile studiului au la bază o analiză retrospectiv-prospectivă cu o perioadă de documentare de aproximativ un 6 luni și o colectare a datelor clinice și analiza acestora de 2 ani, fiind un studiu clinic randomizat, de tip cohortă care are la bază evaluarea rolului predictiv al profilului lipidic, ki-67 și mutației p53 în ceea ce privește rata de răspuns la terapia neoadjuvantă.

Pentru includerea în studiu au fost stabilite criterii standard:

- 1) vârsta peste 18 ani
- 2) discernământ în vederea semnării consimțământului informat
- 3) dosar oncologic complet
- 4) fără terapie hipolipemiantă de fond
- 5) analiza profilului lipidic preterapeutic.

Criterii de excludere:

- 1) Vârsta sub 18 ani
- 2) Incapacitate de a semna consimțământul informat

Am aplicat criteriile de includere aferente studiului nostru cu definitvarea unui lot de studiu general de 233 de cazuri dintre care doar 142 au beneficiat de terapie neoadjuvanta (NAC). Studiul având o durată de 2 ani de zile . Toate cazurile au fost confirmate histopatologic si imunohistochimic preterapeutic prin core-biopsie (16 G). Secțiuni de țesut de 4 micrometri grosime din mostrele chirurgicale fixate în formol 10% și încorporate în parafină au fost examinate, iar blocurile de țesut reprezentative au fost selectate.

Evaluarea profilului lipidic s-a efectuat in cazul celor 142 de pacienti care au beneficiat de terapie neoadjuvanta (NAC) în vederea identificarii unui potențial

biomarker predictiv. Recoltarea serologică s-a efectuat secvențial conform unui protocol standardizat, pre-NAC, post-NAC și la 6 luni post-NAC după un post de 6 h pre-recoltare. Din punct de vedere al biomarkerilor lipidici am utilizat colesterolul total (TC), trigliceride (Tg), lipoproteine cu densitate mare (HDL-C), lipoproteine cu densitate mică (LDL-C) și apolipoproteinele A și B. În ceea ce privește evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă am utilizat un protocol standardizat:

- 1) Am realizat marcajul tumoral pre-NAC folosind firul tip clip de marcaj de titan
- 2) Evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă s-a realizat pe baze clinic-imagistice (ecografia mamară standard/mamografie și RMN).

8.3. Rezultate

Am aplicat criteriile de includere aferente studiului nostru cu definitivarea unui lot general de studiu de cazuri de 233 de cazuri dintre care 142 au beneficiat de terapie neoadjuvantă (NAC), subgrupă de studiu importantă în vederea evaluării scopului și obiectivelor studiului. Lotul format din pacienți care au beneficiat de terapie NACT reprezintă ținta analitică principală în ceea ce privește potențialul predictive al profilului lipidic și răspunsul la terapia neoadjuvantă. Din punct de vedere al dispoziției în funcție de sex dintre cele 142 de cazuri cu NACT, 141 de cazuri au fost de sex feminin (99.29%) și 1 caz sex masculin (0,7%).

Stratificarea lotului de studiu s-a făcut în conformitate cu clasificarea St Gallen astfel ca 40.34% (n=94 cazuri) au fost încadrate ca făcând parte din subtipul luminal A, 25.32% (n=58 cazuri) aparținând luminal B, 6% (n=14 cazuri) aparținând HER2+, respectiv 28.32% (n=66 cazuri) din subtipul TNBC (Figura 1). 21% dintre pacienții înrolați în studiu au prezentat istoric familial de malignitate iar aproximativ 70% dintre acestea au prezentat un BMI peste 25 kg/m².

În ceea ce privește rata de răspuns la NAC în conformitate cu Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST- Clasificarea Miller-Payne) guidelines version 1.1, 64.78 % au prezentat răspuns parțial (PR) sau complet (pCR) la terapia NAC. Dacă este să ne raportăm la dimensiunea tumorală din analiza efectuată se poate evidenția faptul ca 36.48% (n=85) dintre paciente au fost stadializate ca cT2 respectiv 33.9% (n=79) fiind

cT3. În ceea ce privește categoria cT1 12.44% din cazuri (n=29) au fost încadrate iar 17.16% (n=40 cazuri) au fost încadrate ca fiind cT4.

Dintre pacienții care au beneficiat de terapie neoadjuvantă (n=142 cazuri), 88.02 % (n=125 cazuri) au efectuat între 4-8 cicluri de terapie neoadjuvantă respectiv 11.97% (n=17 cazuri) au efectuat un număr de sub 4 cicluri de terapie. În ceea ce privește rata de răspuns la NAC în conformitate cu Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Clasificarea Miller-Payne) guidelines version 1.1, 64.78 % au prezentat răspuns parțial (PR) sau complet (pCR) la terapia NAC iar 35.21% dintre aceștia au prezentat boală stabilă (SD) sau boală progresivă (PD) sub terapie neoadjuvantă.

Analiza profilului genotico-molecular al lotului de studiu relevă faptul că 71.67% (n=167 cazuri) prezintă un ki-67 peste 14%, respectiv 39 % (n=91 cazuri) dintre paciente prezintă mutația P53 pozitivă. Dintre pacientele cu mutație P53 pozitivă (n=91), 15 (16.48%) dintre acestea au fost încadrate ca făcând parte din subtipul luminal A, 9 (9.89%) făcând parte din luminal B, 10 (10.98%) din subtipul HER2+ respectiv 57 de paciente (62.63%) făcând parte din subtipul TNBC. Un alt aspect elocvent al evaluării noastre este legat de prezența mutației BRCA1/2 care a fost semnalată ca fiind pozitivă în 18.8% (n=44 cazuri) din cazuri confirmând astfel caracterul ereditar al tumorii. La nivelul literaturii de specialitate aproximativ 20% din neoplaziile mamare prezintă un caracter ereditar, genele BRCA1/2 având un rol cardinal în transmiterea acestora.

Analizând statusul mutant al p53 la nivelul lotului general (n=233) s-a constatat ca 91 de paciente (39.05 %) au prezentat mutație pozitivă. Am considerat necesară evaluarea individuală a subgrupe analitice ce a prezentat status mutant al p53. Stratificarea acestei subgrupe am realizat-o astfel: grupa de studiu TNBC cu status mutant p53 respectiv grupa de studiu non-TNBC cu status mutant (Luminal A, Luminal B și HER2+).

Raportându-ne la subtipul molecular de apartenență conform clasificării St Gallen, 61 de cazuri (67.03%) cu mutație p53 făcând parte din subtipul TNBC, 11 cazuri (12.08%) aparținând HER2+, 10 cazuri (10.98%) din cadrul Luminal B și 9 cazuri Luminal A (9.89%). În raport cu regimul de chimioterapie utilizat în cazul pacienților încadrați ca aparținând subgrupe TNBCp53+, 24 de pacienți (39.34%) au beneficiat de un regim de

chimioterapie bazat pe Antracicline/Taxani respectiv un număr de 37 de pacienți (60.65%) au beneficiat de un regim de chimioterapie bazat pe Carboplatin.

Din punct de vedere al analizei mutației p53+ în cadrul subgrupe non-TNBC (non-TNBCp53+) 17 pacienți au fost înregistrați ca având mutație p53 de tip Wildtype (56.66%) respective 13 pacienți fiind înregistrați ca având mutație p53 de tip conventional (43.33%). Evaluarea gradului tumoral respectiv a tipului histopatologic în cadrul cazurilor non-TNBCp53+ relevă faptul că 28 de cazuri (93.33%) au fost încadrate ca aparținând tipului histologic de carcinom ductal respectiv 2 cazuri (6.66%) încadrate ca fiind carcinom lobular/alte forme. Raportându-ne la gradul tumoral al pacienților încadrați ca fiind non-TNBCp53+, 18 pacienți (64.28%) prezintă un grading tumoral de tip G1-G2 iar 12 pacienți au fost încadrați ca având un grading de tip G3-G4 (35.71%). Din punct de vedere al cT, 17 pacienți (56.66%) din cadrul lotului non-TNBCp53+ au fost încadrați ca fiind cT1-T2 respectiv 13 pacienți au fost încadrați ca fiind cT3-T4 (43.33%).

Am comparat valorile medii ale parametrilor lipidici la nivelul grupului care a beneficiat de terapie neoadjuvantă (n=142) obținând valori semnificativ statistice în ceea ce privește valorile TG și LDL-C care au prezentat o creștere semnificativă post-NAC comparativ cu momentul diagnosticului (pre-NAC) și care și-au menținut valori crescute în dinamică la 6 luni post-NAC ($p < 0.05$). Realizând o analiză multivariată se evidențiază faptul că dimensiunea tumorală crescută ($p = 0.01$), nivelul ridicat al HDL-C ($p = 0.005$) și al LDL-C ($p = 0.003$) sunt factori predictivi independenți ai răspunsului tumoral la terapia neoadjuvantă. Nivele ridicate al HDL-C pre-NACT și creșterea LDL-C post-NAC au fost asociate cu un răspuns terapeutic favorabil în cazul ER+ și în cazul HER2+.

Analiza multivariată în cazul pacientelor care au fost încadrate în subtipul TNBC a evidențiat faptul că volumul tumoral crescut ($p = 0.002$) și nivelul crescut al HDL ($p = 0.004$) reprezintă factori predictivi în ceea ce privește rata de răspuns tumoral la NAC. În cazul valorilor LDL-C nu am obținut date semnificativ statistice în ceea ce privește răspunsul tumoral la terapie.

Nivelurile de TC au fost ușor crescute înainte de ultimele cicluri de chimioterapie comparativ cu nivelurile pre-chimioterapie în toate cele trei subgrupuri de regimuri de tratament. La 6 luni după chimioterapie, nivelurile de TC au revenit la valorile de bază (0.145 [0.084, 0.234]; $z = 5.72$; $p < 0.05$). Nivelurile de TG au crescut semnificativ în

timpul chimioterapiei în toate grupurile de regimuri de chimioterapie. La 6 luni după finalizarea chimioterapiei, nivelurile de TG au scăzut ușor, dar au rămas mai mari decât nivelurile de bază (nivelul pre-chimioterapie) în toate grupurile. Nu s-a observat o diferență semnificativă în schimbările nivelurilor de TG între grupuri. Nivelurile de LDL-C au crescut semnificativ în timpul chimioterapiei (0.137 [0.071, 0.198]; $z = 5.71$; $p < 0.05$) dar au revenit la valorile de bază la 6 luni după finalizarea chimioterapiei. Niveluri semnificativ mai scăzute de LDL-C au fost observate la 6 luni după finalizarea chimioterapiei comparativ cu nivelurile de bază în grupul Carboplatin (0.127 [0.088, 0.218]; $z = 5.82$; $p < 0.05$). Nivelurile de HDL-C au scăzut semnificativ în timpul chimioterapiei în toate grupurile de regimuri, iar la 6 luni după finalizarea chimioterapiei, nivelurile au fost aproape restabilite la valorile de bază.

Nivelul APO-A și APO-B au prezentat fluctuații minimaliste post-NAC și la 6 luni după finalizarea NAC ($p > 0.05$) indiferent de tipul chimioterapiei efectuate (Tabelul 6). Un studiu elaborat de Youzhao Ma și colaboratorii evidențiază valori crescute ale trigliceridelor (TG), colesterolului total (TC) și LDL-C respectiv valori scăzute ale HDL-C post NAC. ($P < 0.001$).

Pentru evaluarea caracterului predictiv al p53 (pozitiv) și Ki-67 (valori crescute $>14\%$) în ceea ce privește intervalul liber de boala (DFS) și supraviețuirea pe termen lung (OS-overall survival) am aplicat o analiză univariată și multivariată la nivelul lotului general, analiză ce înglobează următoarele variabile: vârsta, prezența sau absența menopauzei, istoricul familial al pacientelor, dimensiunea tumorală, grading-ul tumoral, ki-67, metastazele limfatice și p53.

8.4. Discuții

Studiul nostru realizează o analiză exhaustivă a unor parametrii genetico-moleculari cu caracter predictiv în ceea ce privește rata de răspuns la terapia NAC. Literatura de specialitate prezintă o heterogenitate absolută în ceea ce privește existența unor biomarkeri cu capacitate predictivă în cazul pacientelor cu cancer mamar care beneficiază de terapie neoadjuvantă. Analiza genetico-moleculară la nivelul lotului nostru ne evidențiază faptul că 71.67% dintre pacienți prezintă un ki-67 peste 14%, respectiv 39 % dintre paciente prezintă mutația P53 pozitivă. Dintre pacientele cu mutație P53 pozitivă, 16.48% dintre acestea au fost încadrate ca făcând parte din subtipul luminal A,

9.89% făcând parte din luminal B, 10.98% din subtipul HER2+ respectiv 57 de paciente 62.63% făcând parte din subtipul TNBC.

O categorie specială este reprezentată de pacientele încadrate în subtipul TNBC statusul mutant al p53 a fost înregistrat în 49 de cazuri respectiv wildtype în 12 cazuri. În cazul pacientelor TNBC nu a fost identificat un impact al statusului p53 asupra ratei de răspuns tumoral complet ($p=0.797$). În cazul pacientelor aparținând subtipurilor Luminal A, Luminal B și HER2+ am înregistrat un status mutant al p53 în 13 cazuri respectiv un status wildtype la p53 în 17 cazuri fără un impact semnificativ statistic asupra ratei de răspuns tumoral la NAC ($p=0.325$). Analizând datele într-un mod comparativ, studiul publicat de Bertheau și colaboratorii demonstrează faptul că prezența mutației p53 poate reprezenta un factor predictiv în ceea ce privește rata de răspuns la terapia neoadjuvantă. Prin această analiză sistematică a 144 de cazuri diagnosticate cu carcinoma mamar, Bertheau și colaboratorii evidențiază faptul că pCR în cazul pacienților cu p53 mutant este interdependentă de tipul chimioterapiei utilizate, prezentând un răspuns patologic favorabil în cazul dozelor mari de ciclofosamidă (36%) comparative cu dozele standard care au prezentat pCR în doar 4% din cazuri. Efectul terapiei NAC a fost mai pronunțat în cazul pacienților cu receptori estrogenici negativi (ER-) iar rata de pCR în cazul dozelor mari în cazul utilizării ciclofosfamidei coroborat cu prezența mutației p53 a fost de 71%.

Statusul menopausal, dimensiunea tumorală, istoricul familial, gradingul tumoral, ki-67, p53 și invazia limfo-nodală prezintă un caracter predictiv în ceea ce privește OS ($p<0.05$) iar în ceea ce privește DFS doar dimensiunea tumorală, gradingul tumoral, Ki-67 $>14\%$, p53+ prezintă un caracter predictiv. Pan Y, Yuan Y, Liu G, Wei Y (2017) elaborează un studiu privind analiza imunohistochimică a p53 și Ki-67 în cazul pacientelor cu TNBC în urma căruia evidențiază o posibilă stratificare a acestora în funcție de nivelul de agresivitate tumorală respectiv integrează ki-67 respectiv p53 ca potențiali biomarkeri de prognostic. Analiza multivariată în cazul pacientelor care au fost încadrate în subtipul TNBC a evidențiat faptul că volumul tumoral crescut ($p = 0.002$) și nivelul crescut la HDL ($p = 0.004$) reprezintă factori predictivi în ceea ce privește rata de răspuns tumoral la NAC. Valori ridicate ale HDL-C pre-NAC respectiv ale LDL-C post-NAC au fost asociate cu rate de răspuns tumoral la NACT mai bune în cazul pacienților ER+ respectiv HER2+. La nivelul literaturii există rezultate heterogene privind impactul

profilului lipidic asupra ratei de raspuns tumoral la NAC în conformitate cu subtipul tumoral. Xinru Wang și colaboratorii publică un studiu în care realizează o comparație privind profilul lipidic între 2 subgrupe de studiu care include 70 paciente ER (receptor estrogen) negative respectiv 73 de paciente PR (receptor progesterone) negative. În cazul pacientelor PR negative au fost evidențiate valori crescute ale LDL-C respectiv a nivelului de lipoproteine (LP) comparativ cu pacientele cu PR pozitiv ($p < 0.05$).

8.5. Concluzii

În concluzie putem afirma faptul că valori crescute ale HDL-C respectiv volumul tumoral reprezintă factori predictivi în ceea ce privește rata de răspuns la NAC în cazul pacientelor încadrate în subtipul TNBC. În ceea ce privește subtipurile ER+ respectiv HER2+ nivelurile crescute la HDL-C pre-NAC respectiv nivelurile crescute ale LDL-C post-NAC au fost asociate cu o rată de răspuns terapeutic mai bună. Gradingul tumoral, Ki-67, p53 și LN metastasis prezintă un caracter predictiv în ceea ce privește OS iar în ceea ce privește DFS dimensiunea tumorală, gradingul tumoral, Ki-67>14, p53+ prezintă un caracter predictiv.

CAPITOLUL 9. BIOPSIA GANGLIONULUI SANTINELĂ ÎN CANCERUL MAMAR UTILIZÂND DIFERITE FORME DE TRASORI DE DETECȚIE SUPERPOZAT SUBTIPURILOR MOLECULARE ȘI DENSITĂȚII GLANDULARE

Introducere

În momentul de față se consideră că metodă optimală în realizarea SLNB folosirea a doi trasori, de preferat o variantă colorimetrică (Methylen blue-MB) și un radioizotop (Technetium 99m) cu rate de detecție optime. Rata de detecție negativă (FNR) la nivelul literaturii variază între 2 și 28% în funcție de trasorul folosit. Rata de detecție conform literaturii prezintă procentaje semnificative cu valori peste 85% indiferent de trasorul folosit.

Există însă și alți indicatori de care trebuie să ținem cont în ceea ce privește rata de detecție a ganglionului sentinela cum ar fi: body mass index-BMI, dimensiunea

tumorală, localizarea tumorală, subtipul molecular și densitatea glandulară, factori care ar putea influența rata de identificarea ganglionară [19].

9.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specifice

Ipoteză principală

. Ipoteza principală este reprezentată analiza IR a SLN în raport cu anumiți potențiali factori predictivi precum densitatea glandulară, indicele de masă corporală respectiv subtipul molecular al tumorilor folosind diverși traseri de identificarea a SLN în varianta monotracer sau combinată.

Obiectivele specifice

1. Analiza caracteristicilor imagistice tumorale în raport cu rata de identificarea a ganglionului santinelă.
2. Analiza structurată a modului în care s-a produs descădarea terapeutică chirurgicală atât la nivel glandular cât și la nivel axilar.
3. Analiza rate de detecție a ganglionului santinela utilizând diverși traseri de detecție atât în varianta monotracer cât și în variantă combinată (dual tracer sau triple tracer- Methylen blue-MB, Indocianin green-ICG, RI- radio izotop Tc99m; MB+ICG, RI+MB, RI+ICG, MB+ICG+RI) în coroborare cu subtipul molecular tumoral, indicele de masa corporală (BMI) și densitatea glandulară (clasificarea Tabar-Gram).

9.2. Material și metode

Studiul de față are un caracter retrospectiv-prospectiv și s-a defășurat în cadrul Clinica II Chirurgie SJUPBT Timișoara, pe o perioadă de 2 ani de zile, fiind înregistrați 137 (n=233) pacienți cu diagnostic histopatologic și imunohistochimic confirmat de carcinoma mamar care au beneficiat de biopsia ganglionului santinelă (SLNB) în conformitate cu ghidurile actuale. În ceea ce privește identificare ganglionului santinelă pe parcursul studiului am folosit diverse metode de identificare atât în manieră single tracer cât și în manieră combinată dual tracer sau triple tracer.

Criteriile de includere în cadrul studiului:

1. Vârsta peste 18 ani;

2. cT 1-2 N0; ypT1-2N0;
3. Stadializare complete imagistico-moleculară;
4. Semnarea acordului de participare în studiu;

Criterii de excludere:

1. Vârsta sub 18 ani;
2. cT3-4; ypT1-2 N+;
3. Stadializare imagistico-moleculară incomplete;
4. Lipsa acordului informat.

9.2.1. Determinarea densității glandulare în raport cu calsificarea Tabar-Gram

Determinarea densității glandulare s-a efectuat în mod standardizat fiecărei paciente utilizând clasificarea mamografică Tabar-Gram. Clasificarea are la baza corelații anatomo-mamografice utilizând tehnica 3D și cuprinde 5 patternuri diferite în funcție de raportul dintre structura glandulară propriu-zisă și țesutul adipos periglandular. Patternul I (a) Contururi ondulate și ligamentele Cooper; (b) Unități terminale ducto-lobulare (TDLU) dispersate uniform, densități nodulare de 1-2 mm pe mamografie; (c) Zone lucente de formă ovală corespunzând înlocuirii grase; Patternul II reprezintă înlocuirea completă cu țesut adipos; Patternul III este combinația unui pattern ductal proeminent retroareolar datorat elastozei periductale și involuției grase; Patternul IV demonstrează densități nodulare și liniare extinse pe întreaga zonă a sânului; Patternul V constă în fibroza omogenă, asemănătoare cu sticla mată, fără structură, cu contur convex.

9.2.2. Metodele de identificare a SLNB

Raportat la modul de identificare a ganglionului sentinela am optat pentru variante single tracer (MB, ICG), variante combinate duale tracer (ICG+MB/RI+MB/RI+ICG) respectiv variante triple tracer (RI+MB+ICG). Lotul general a fost împărțit în grupe de lucru în raport cu modalitatea de identificare a ganglionului sentinela, astfel: 24 pacienți au beneficiat de identificarea SLN folosind ICG, 23 pacienți care au beneficiat de identificarea SLN folosind MB; 18 pacienți care au beneficiat de identificarea SLN folosind ICG+MB; 21 pacienți care au beneficiat de identificarea SLN folosind RI+MB; 28 pacienți

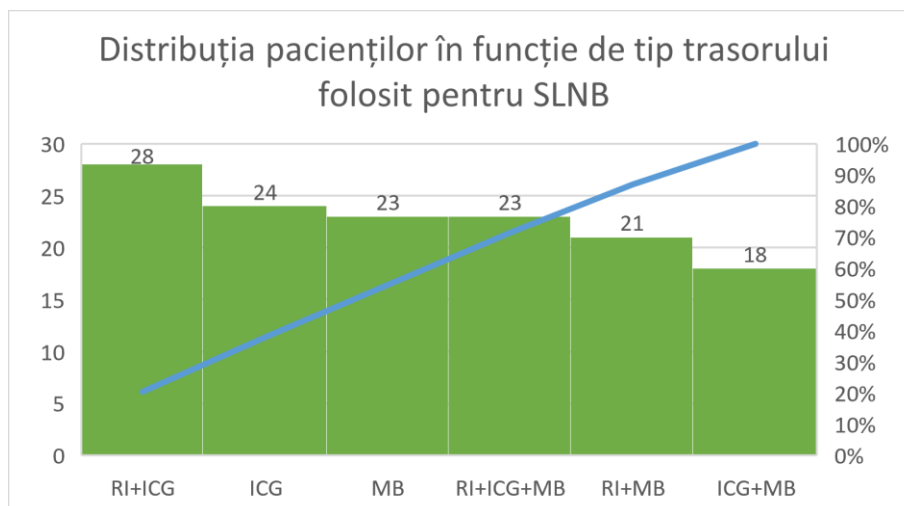
care au beneficiat de identificarea SLN folosind RI+ICG si 23 pacienți care au beneficiat de identificarea SLN folosind RI+ICG+MB.

9.3. Rezultate

După aplicarea criteriilor de includere în studiu am conturat un lot definitiv de 137 cazuri care au beneficiat de biopsia ganglionului santinelă prin diferite tehnici de tip single tracer (metoda colorimetrică, radioisotopică), dual tracer sau triple tracer. Raportându-ne la caracteristicile generale ale lotului am evidențiat faptul ca 63.5% (n=87) dintre cazuri au prezentat vârsta sub 50 ani respectiv 36.49% (n=50) au prezentat vârsta peste 50 ani cu o medie de vârstă de 47.3 ± 1.2 ani. În ceea ce privește localizarea tumorală am identificat un pattern unifocal în 77.37% din cazuri, un pattern multifocal în 16.05% respectiv un pattern multicentric de 6.56%. Analiza histopatologică a evidențiat faptul ca 88.23% dintre cazuri au fost încadrate ca fiind carcinom ductal forma invazivă sau in situ, respectiv 11.77% fiind de tip lobular, cu un grading tumoral predominat moderat diferențiat G2 în 51.82% din cazuri, 32.84% având un pattern bine diferențiat respectiv slab diferențiat G3 în 15.32% conform clasificării Broders.

Caracteristicile imunohistochimice ale lotului de studiu relevă stratificarea acestuia în conformitate cu clasificarea St Gallen, astfel ca 49.63% din cazuri au fost încadrate în subtipul molecular Luminal A (n=68), 28.46% în subtipul Luminal B (n=39), 16.78% în subtipul TNBC (n=23) respectiv 5.1% în subtipul HER2+ (n=7) (Figura 16). Din punct de vedere metabolic 44.53% dintre paciente au prezentat un BMI peste 30 kg/m² respectiv un procent de 55.47% sub 30 kg/m².

Figura 1. Stratificarea pacienților în funcție de tipul de traser folosit în vederea SLNB



Am realizat biopsia ganglionului sentinelă în mod standardizat așa cum a fost descris anterior folosind diferite tehnici de identificare. Alegerea traserului folosit pentru identificarea ganglionului sentinelă (SLN) a fost efectuată în mod randomizat. În funcție de traserul utilizat am obținut 6 subgrupe de studiu:

Grupa 1- care include 24 de pacienți (17.51%) la care am folosit ca și traser unic (single tracer) ICG (indocyanine green);

Grupa 2- care include 23 de pacienți (16.78%) la care am folosit ca și traser MB (albastrul de metilen);

Grupa 3 de pacienți (n=18, 13.13%) am ales varianta combinată (dual tracer) folosind ICG+MB;

Grupa 4- care include un număr de 21 de pacienți (15.32%) la care am folosit ca și traser Tc99m+MB;

Grupa 5- care include un număr de 28 de pacienți (20.43%) la care am folosit ca și traser Tc99m+ICG.

Din punct de vedere al analizei densității glandulare la nivelul lotului de studiu se evidențiază faptul că 9 cazuri (6.56%) au prezentat densitate glandulară de tip I (pattern I clasificarea Tabar-Gram), 2 cazuri (1.45%) încadrate ca fiind pattern II. În definitiv 11 cazuri (8.02%) încadrate ca prezentând un pattern de densitate cu preponderență adipoasă. În ceea ce privește densitatea de tip fibroglandular, 42 cazuri (30.65%) au fost

încadrate ca fiind pattern III, 56 de cazuri (40.87%) pattern IV iar 28 de cazuri (20.43%) au prezentat un pattern V de densitate.

În ceea ce privește tipurile de intervenții efectuate la nivelul lotului de studiu, am evidențiat faptul că 52.55% dintre cazuri au beneficiat de tehnici de chirurgie conservatoare la nivel glandular (BCS) respectiv 17.5% au beneficiat de tehnici de chirurgie conservatoare în asociere cu tehnici de chirurgie oncoplastică (OBCS). Raportându-ne la tipurile OBCS din cele 24 de cazuri, 79.16% au beneficiat de tehnici de redistribuire volumetrică Clough I iar 20.83% au beneficiat de tehnici de înlocuire volumetrică Clough II. În ceea ce privește procedeele amputative de tip mastectomie radical modificată (MRM) sau mastectomie simplă, 19.51% au beneficiat de mastectomie simplă iar 80.48% de MRM. Procedeele amputative la nivelul lotului de studiu au fost înregistrate într-un procent de 29.92%.

În urma analizei histopatologice și imunohistochimice am identificat un număr de 47 cazuri (34.30%) ce au prezentat SLN+. Dintre cele 47 de cazuri 2.91% au prezentat metastaze de tip celule cluster, 8.02% au prezentat micrometastaze iar 23.35% au prezentat macrometastaze. Rata de identificare la nivelul lotului general a SLN (n=137) a fost de 91.97%.

Tabelul 1. Caracteristicile imagistico-moleculare ale lotului în raport cu modul de identificare a SLN

Parametrii	ICG (n=24)	MB (n=23)	ICG+MB (n=18)	RI+MB (n=21)	RI+ICG (n=28)	RI+ICG+MB (n=23)	P
Luminal A	12	11	8	12	14	11	0.067
Luminal B	9	6	6	7	6	5	0.065
HER2+	2	1	0	1	1	2	0.156
TNBC	1	5	4	1	7	5	0.345
BMI							
<30 kg/m ²	17	11	8	13	12	15	0.043
>30 kg/m ²	7	12	10	8	16	8	0.076
Vârsta							

Sub 50 ani	12	19	14	14	9	19	<i>p<0.05</i>
Peste 50 ani	12	4	4	7	19	4	
Densitate glandulară Tabar-Gram							
I	2	2	2	1	1	1	<i>p=-</i>
II	1	0	0	0	0	1	<i>0.025</i>
III	2	6	7	4	16	7	<i>p<0.05</i>
IV	10	9	6	12	8	11	
V	9	6	3	4	3	3	
IR (Rata de identificare) 126/137	IR globală=91.97%						
DA	21	19	17	19	27	23	<i>p<0.05</i>
NU	3	4	1	2	1	0	

Analizând densitatea glandulară la nivelul lotului de studiu am identificat o corelație semnificativ statistică între densitatea glandulară pattern I, II, respectiv BMI peste 30 kg/m² și vârsta peste 50 ani ($p<0.05$, 0.101 [0.98, 0.197]; $z = 3.82$). Influența BMI crescut și a vârstei peste 50 ani este explicată prin limitarea drenajului limfatic datorita creșterii tesutului adipos extravisceral, subcutantă (SAT), odată cu incetinirea metabolică și menopauza. Un studiu privind distribuția și microstructura vaselor limfatice în raport cu SAT este publicat în 2018 de Patricia de Albuquerque Garcia Redondo care evidențiază faptul că creșterea cantității de țesut adipos subcutanat marginalizează drenajul limfatic. Datele din cadrul tabelului 11 evidențiază o corelație de tip liniar între rata de identificare (IR), densitatea glandulară gradul III-V (Clasificarea Tabar-Gram), vârsta sub 50 ani respectiv BMI sub 30 kg/m². Rata de identificare la nivelul lotului de studiu a fost de 91.97% (126/137). Nu am obținut date semnificativ statistice în ceea ce privește corelațiile de tip liniar între IR și profilul molecular fie că vorbim de subtipurile luminal (Luminal A și luminal B) fie că vorbim de cele non-luminal (HER2+ și TNBC), $p>0.05$, 0.201 [0.88, 0.167]; $z = 1.82$], indiferent de trasorul folosit.

În ceea ce privește rata de identificare a ganglionului sentinela în corelație cu densitatea glandulară, am obținut rezultate semnificativ statistice în cazul pacientelor care au prezentat un raport supraunitar între structura glandulară și structura adiposă periglandulară (Gradul III- IV-V al clasificarii Tabar-Gram). Se evidențiază o corelație pozitivă semnificativ statistică de tip liniar între rata de identificare și pacientele cu densitate glandulară grad III, IV și V ($0.117 [0.078, 0.228]$; $z = 4.72$ **$p3=0.047$** , $0.111 [0.98, 0.277]$; $z = 9.82$ **$p4=0.036$** respectiv $0.127 [0.088, 0.218]$; $z = 5.82$; **$p5= 0.05$**). În ceea ce privește pacientele cu densitate glandulară de tip adipos cu un raport subunitar între structura glandulară și țesutul adipos periglandular am obținut o corelație negativă semnificativ statistică între rata de identificare și densitatea glandulară gradul I, II (**$p1=-0.03$** respectiv **$p2=-0.02$**), putând afirma faptul că cu cât cantitatea de țesut adipos periglandular este mai abundentă cu atât rata de identificare a ganglionului sentinela este mai mică. Elske Quak și colaboratorii au publicat un studiu în anul 2021 în care subliniază faptul că au descoperit că densitatea mamară a fost semnificativ asociată cu vârsta ($p=0,0004$) și indicele de masă corporală (IMC/BMI) ($p<0,0001$). În consecință au fost observat densități mai scăzute la pacientele mai în vârstă și cu o greutate corporală mai mare. În cadrul unei analize cuprinzătoare a distribuției densității mamare la 821 de femei finlandeze diagnosticate cu cancer mamar, s-a constatat că categoriile de densitate mamară aveau o asociere cu vârsta și IMC-ul (BMI). De fapt, pacientele mai vârstnice și mai obeze erau în mare parte reprezentate în categoriile de densitate scăzută (Tabar-Gram I sau II). În practica clinică de zi cu zi, atunci când se întâlnește o pacientă vârstnică cu sâni mari și grași pentru procedura SLN, presupunerea că șansele de nevizualizare sunt mari este, de obicei, corectă.

Mici variații am putut evidenția în ceea ce privește numărul mediu de ganglioni excizați obținând un număr mediu de 2.66 ± 1.35 ganglioni în lotului cu ICG+MB, 3.2 ± 1.56 în cazul lotului cu RI+MB respectiv 2.34 ± 1.2 în cazul lotului cu RI+ICG ($p<0.05$). În cadrul lotului unde am folosit ca metodă de identificare a SLN varianta triple tracer RI+ICG+MB, am obținut o rată de identificare de 100%, cu un număr mediu de ganglioni de 3.24 ± 1.54 și un număr total de ganglioni de 108, cu o pozitivitate a SLN de 24.07% (Figura 45). În ceea ce privește numărul total de ganglioni excizați în corelație cu tipul traserului folosit, în cazul loturilor în care am folosit ca și traser ICG (single tracer) respectiv varianta combinată triple tracer (RI+ICG+MB) am obținut date semnificativ statistice prin

aplicarea testului Mann-Whitney $p1=0.002$, respectiv $p2=0.004$. În ceea ce privește rata de pozitivitate a SLN în funcție de traserul utilizat pentru identificare, nu am obținut corelații semnificativ statistice între grupele de studiu ($p>0.05$).

Tabelul 2. Analiza SLNB în raport cu grupele de studiu

Parameter	ICG (n=24)	MB (n=23)	ICG+MB (n=18)	RI+MB (n=21)	RI+ICG (n=28)	RI+ICG+MB (n=23)	χ^2	P
SLN IR	21/24	19/23	17/18	19/21	27/28	23/23		0.042*
Mean No of SLNs (SD)	4.02±2.3	2.4±1.1	2.66±1.35	3.2±1.56	2.34±1.2	3.24±1.54	1.80^	0.074
Mean metastatic SLN count	0.29	0.19	0.25	0.29	0.32	0.24	0.38^	0.697
SLN positivity rate	33/111 (29.72)	13/67 (19.4)	17/66 (25.75)	26/89 (29.21)	31/94 (32.97)	26/108 (24.07)	0.47	0.789
No of patients with >1 SLN	18/21 (86%)	15/19 (79%)	13/17 (81%)	16/19 (88%)	25/27 (94%)	22/23 (97%)	1.17	0.04

*- By Fisher exact test

^ - t test

9.4. Discuții

În ceea ce privește tehnica de identificare a SLN folosind dual tracer, am obținut o IR de 94.4% în cazul utilizării ICG+MB, 90.4% în cazul RI+MB respectiv o IR de 96.4% în cazul RI+ICG. Mici variații am putut evidenția în ceea ce privește numărul mediu de ganglioni excizați obținând un număr mediu de 2.66±1.35 ganglioni în cazul lotului cu ICG+MB, 3.2±1.56 în cazul lotului cu RI+MB respectiv 2.34±1.2 în cazul lotului cu RI+ICG ($p<0.05$). În cadrul lotului unde am folosit ca metoda de identificare a SLN varianta triple tracer RI+ICG+MB, am obținut o rată de identificare de 100%, cu un număr mediu de

ganglioni de 3.24 ± 1.54 și un număr total de ganglioni de 108, cu o pozitivitate a SLN de 24.07%.

Studiul elaborate de Qiu-hui Yang și colaboratorii analizează un număr de 300 de cazuri care au beneficiat de SLNB folosind ICG+MB respectiv MB ca și single tracer. Rata de detecție a ganglionului santinelă în cele 2 grupe compative a fost de 98.5% (ICG+MB) vs 91.5% (MB) având un $p=0.007$. În ceea ce privește numărul mediu de ganglioni excizați în cazul grupului cu ICG+MB s-a obținut o medie de 3.1 ganglioni vs 2.6 în cazul grupului cu MB, având un $p=0.004$, fapt ce sugerează că ICG suplimentează acuratețea în identificarea lanțului limfatic axilar.

O metanaliză importantă publicată de Martha S. Kedrzycki și colaboratorii care înglobează 944 pacienți dintr-un total de 1748 de studii inițiale cu doar 10 studii ce respectă criteriile de includere ale metanalizei, concluzionează faptul ca mapping ganglionar folosind ICG este de 8.9 ori mai eficient în identificarea SLNB decât folosirea MB ca și single tracer. O altă concluzie importantă este aceea că nu exista date semnificativ statistice în ceea ce privește identificarea ganglionului santinelă folosind ICG comparativ cu tehnica radioizotopică. Legat de numărul de ganglioni excizați per pacient nu au fost identificate date semnificativ statistice între trasorii folosiți în mod individual (ICG vs MB, $p=0.051$ respectiv ICG vs Tc-99m, $p=0.48$).

Sanjit Kumar Agrawal și colaboratorii elaborează un studiu ce înglobează 207 de pacienți cu cancer mamar (T1-3N0) în care realizează o analiză a rata de detecție a SLNB folosind ICG+MB în comparație cu tehnica dualistă standardizată ce folosește ca trasor MB+radioisotope (Tc-99m). Rata de detecție globală în acest studiu a fost de 96% (199/207 cazuri) iar defalcate s-a obținut o rata de identificare a ganglionului santinelă de 95% în cazul lotului cu Tc-99+MB respectiv 97% în cazul ICG+MB. Numărul mediu de ganglioni identificați a fost de 3.17 ± 1.84 în cazul lotului cu trasor Tc-99+MB. În cazul lotului ce a folosit ca trasor ICG+MB numărul mediu de ganglioni identificați a fost de 2.73 ± 1.55 . În cazul lotului ce a folosit ca trasor Tc-99+MB 31.3% din SLN au fost pozitivi respectiv 28% în cazul lotului ce a folosit ca trasor ICG+MB.

În ceea ce privește rata de identificare a ganglionului santinelă în corelație cu densitatea glandulară, am obținut rezultate semnificativ statistice în cazul pacientelor care au prezentat un raport supraunitar între structura glandulară și structura adipoasă

periglandulară (Gradul III- IV-V al clasificarii Tabar-Gram). Analizand tabelul 11 se evidențiază o corelație pozitiv semnificativ statistică de tip liniar între rata de identificare și paciențele cu densitate glandulară grad III, IV si V (0.117 [0.078, 0.228]; $z = 4.72$ **$p3=0.047$** , 0.111 [0.98, 0.277]; $z = 9.82$ **$p4=0.036$** respectiv 0.127 [0.088, 0.218]; $z = 5.82$; **$p5= 0.05$**).

În ceea ce privește paciențele cu densitate glandulară de tip adipos cu un raport subunitar între structura glandulară și țesutul adipos periglandulară am obținut o corelație negativ semnificativ statistică între rata de identificare și densitatea glandulară gradul I, II (**$p1=-0.03$** respectiv **$p2=-0.02$**), putând afirma faptul că cu cât cantitatea de țesut adipos periglandular este mai abundentă cu atât rata de identificare a ganglionului sentinelă este mai mică.

În urma analizei histopatologice și imunohistochimice am identificat un număr de 47 cazuri (34.30%) ce au prezentat SLN+. Dintre cele 47 de cazuri 2.91% au prezentat metastaze de tip celule cluster, 8.02% au prezentat micrometastaze iar 23.35% au prezentat macrometastaze. Rata de identificare la nivelul lotului general a SLN ($n=137$) a fost de 91.97%. Am înregistrat un procent mediu de 87.5% în ceea ce privește numărul de cazuri ce au beneficiat de excizia a peste 1 ganglion sentinelă pe piesele de biopsie. Studiul publicat de Çolakoğlu MK și colaboratorii în 2018 raportează o IR a SLN de 83.3%. Au identificat cel puțin un ganglion sentinelă în 239/287 de cazuri iar în 48 de cazuri nu au reușit identificarea SLN (16.7%).

Nu am obținut date semnificativ statistic în ceea ce privește corelațiile de tip liniar între IR și profilul molecular fie că vorbim de subtipurile luminale (Luminal A si luminal B) fie că vorbim de cele non-luminale (HER2+ si TNBC), $p>0.05$, 0.201 [0.88, 0.167]; $z = 1.82$]. Acelasi studiu publicat de Çolakoğlu MK și colaboratorii în 2018 concluzionează că pacienții cu profil molecular de tip TNBC și HER2+ prezintă un risc suplimentar de metastazare la nivelul SLN comparativ cu subtipurile luminale, cu un risc suplimentar de șase ori mai mare în cadrul TNBC. Prezența unor rate inferioare de detecție a SLN în cadrul categoriilor moleculare apreciate ca fiind cu risc crescut pot fi explicate prin perturbarea drenajului limfatic aferent SLN pe fondul existenței unor emboli tumorali în torentul limfatic circulator.

Există o mare heterogenitate la nivelul literaturii de specialitate privind metoda gold standard în ceea ce privește identificarea ganglionului santinelă și în realizarea mappingului limfatic. Multe ghiduri recomandă utilizarea tehnicii duale folosind Tc99-m respectiv MB în identificarea ganglionului santinelă totuși unele studii evidențiază rolul cardinal la ICG ca metodă unică sau asociată. Raportându-ne la cele mai importante ghiduri mondiale se poate evidenția faptul că ghidurile americane (American Society of Breast Surgeons) nu au inclus încă ICG ca variantă de traser în vederea realizării mappingului limfatic, la polul opus aflându-se ghidurile asiatice (Chinese Society of Breast Surgery and Japanese Breast Cancer Society) și cele europene (European Society of Medical Oncology-ESMO) care propulsează folosirea ICG în realizarea mappingului limfatic și a SLNB. American Society of Breast Surgeons menționează în Performance and Practice Guidelines for SLNB utilizarea unei tehnici dualiste folosind radioisotope (RI) în combinație cu MB cu rezultate superioare. În ceea ce privește American Society of Clinical Oncology (ASCO) aceștia nu menționează utilizarea ICG în detecția ganglionului santinelă. În contrast cu cele menționate de ghidurile americane, ghidurile ESMO recomandă utilizarea ICG ca alternativă la tehnica dualistă folosind RI+MB cu o rată de identificare a SLN de peste 97% și cu o rată de detecție negativă (FNR) neglijabilă. În asertiment cu ghidurile europene se afla cele asiatice (Chinese Society of Breast Surgery and Japanese Breast Cancer Society) care recomandă folosirea ICG+MB ca tehnică standard în vederea realizării mappingului limfatic și a SLNB.

9.5. Concluzii

În ceea ce privește metoda de identificare a ganglionului santinelă nu există o metodă gold standard dar în urma datelor de analiză a studiului nostru varianta combinată triple tracer (RI+ICG+MB), a permis identificarea ganglionului santinelă cu o acuratețe maximală. Densitatea glandulară reprezintă un biomarker de predictiv al ratei de identificare a ganglionului santinelă aceasta fiind în corelație directă cu BMI (peste 30 kg/m²) respectiv cu vârsta peste 50 ani. Încadrarea pacienților în funcție de densitatea glandulară reprezintă un deziderat important cu mențiunea că o densitate glandulară de tip adipos (Tabar-Gram I-II) prezintă o rată de identificare (IR) a SLN mai mică comparativ cu densitățile de tip fibro-glandular (Tabar-Gram III-V). Nu am obținut date semnificativ statistice în ceea ce privește corelațiile de tip liniar între IR și profilul

molecular fie că vorbim de subtipurile lumenale (Luminal A si luminal B) fie că vorbim de cele non-lumenale (HER2+ si TNBC), $p > 0.05$, 0.201 [0.88, 0.167]; $z = 1.82$].

CAPITOLUL 10. SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A PARAMETRILOR SÂNGELUI PERIFERIC CA PREDICTOR AL RĂSPUNSULUI LA CHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ ÎN CANCERUL MAMAR

Introducere

Progresele tehnologice și tranziția spre o medicină personalizată au conturat noi orizonturi în ceea ce privește managementul cancerului mamar. În mod current, abordarea standard în ceea ce privește cancerul mamar are în epicentru etapa chirurgicală urmată de terapia sistemică particularizată. Există o variabilitate importantă în raport cu momentul diagnosticului și stadializarea primară, în cazul unor tumori diagnosticate într-un stadiu mai avansat sau prezența adenopatiilor axilare pot modifica ordinea din lanțul terapeutic optimal. În cazul cazurilor cu cancer mamar local avansat, caracterizate de un diametru tumoral peste 5 cm, ce prezintă un subtip molecular cu caracteristici nefavorabile precum HER2+ respective TNBC, prezența adenopatiilor axilare cu caracter metastatic sau prezența unui raport tumoro-glandular nefavorabil care periclitează posibilitatea BCS, inițierea terapiei neoadjuvante este un deziderat de preferat. Această acțiune de inițierea terapiei neoadjuvante are drept scop descaladarea tumorală cu o restadializare optimală, reducerea recurențelor locale și îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung. Există numeroase studii care analizează supraviețuirea la distanță (OS) respectiv intervalul liber de boală în cazul pacienților care beneficiază de terapie neoadjuvantă iar obținerea unui răspuns patologic complet (pCR) post NACT este asociat cu o supraviețuirea pe termen lung superioară, făcând crucială predicția eficienței terapeutice în cazul cancerului mamar și conturarea unui management personalizat [20].

10.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specifice

Ipoteză principală

Evaluarea capacității predictive unor biomarkeri ai sistemului inflamator prin conturarea unor rapoarte standardizate (raportul neutrofile-limfocite- NLR, raportul trombocite-limfocite-PLR, raportul limfocite-monocite- LMR, indexul inflamator imun sistemic SII, indexul nutritional de prognostic- PNI) în raport cu rata de răspuns la terapia neoadjuvantă.

Obiectivele specific

- Analiza profilului inflamator (NLR, PLR, LMR, SII) în raport cu subtipul molecular tumoral.
- Analiza ratelor de răspuns patologic complet (pCR) al tumorilor în raport cu profilul inflamator pre-terapeutic.
- Influența profilului inflamator asupra pCR în raport cu regimul de chimioterapie utilizat în vederea NACT.
- Conturarea unor valori cut-off la nivelul profilului inflamator și analiza ratei de răspuns patologic complet în funcție de acestea respectiv în corelație cu subtipul molecular tumoral.

10.2. Material și metode

10.2.1. Selecția pacienților

Studiul are la bază un număr de 142 de pacienți care prezintă încadrare histopatologică și imunohistochimică completă cu diagnostic de cancer mamar care au beneficiat de terapie neoadjuvantă (NACT). Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii II de Chirurgie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu Timișoara, respectând toate normativele etice în concordanță cu declarația de la Helsinki 2013, cu respectarea integrității actului medical, având o durată de 2 ani zile și fiind aprobat de comisia de etică a spitalului în conformitatea cu declarația numărul 462/2024 din 18.04.2024.

În ceea ce privește criteriile de includere în studiu ele sunt următoarele:

1. Cazurile prezintă confirmare histopatologică și imunohistochimică (biopsie core efectuată cu Deltacut 14-16 G)

2. Prezența integrării moleculare conform clasificării St Gallen: Luminal A (ER+, HER2-), Luminal B (ER+, HER2+ sau HER2-) în divizare algoritmică în raport cu nivelul ki-67, HER2 +, TNBC (ER-, PR-, HER2-)
3. Vârsta peste 18 ani și sub 90 ani
4. Prezența unui raport biologic complet pentru evaluare și cuantificarea raporturilor
5. Pacienți care au beneficiat de NACT
6. Semnarea acordului de participare în studiu.

În ceea ce privește criteriile de excludere din studiu acestea sunt reprezentate de:

1. Pacienți cu dosar oncologic incomplet
2. Vârsta sub 18 ani sau peste 90 ani
3. Lipsa acordului de participare în studiu

10.2.2. Caracteristicile clinice

Conturarea parametrilor analitici și a bazei de date s-a realizat în mod standardizat și sistematic cuprinzând parametrii precum vârsta, clasificarea TNM, tipul histopatologic, subtipul molecular, rapoartele biologice precum raportul trombocite-limfocite (PLR), neutrofile-limfocite (NLR), limfocite-monocite (LMR), indexul inflamator imun sistemic (SII) respectiv indexul nutrițional de prognostic (PNI). În raport cu eficacitatea și potențialul predictiv al acestor parametrii am realizat o analiză exhaustivă a intercorelațiilor analitice în raport cu răspunsul tumoral la terapia neoadjuvantă.

10.2.3. Metode

Studiu a avut loc în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brânzeu" Timișoara, Clinica II Chirurgie respectând un protocol de cercetare prestabilit și algoritmat. Evaluarea parametrilor biologici s-a efectuat în mod standardizat prin recoltarea unui eșantion de sânge de 10 ml urmat de determinarea biologică și conturarea unor markeri serologici cu 1 săptămână înaintea debutului terapiei neoadjuvante. Analiza probelor biologice s-a efectuat având la bază un analizator hematologic de tip XE-2100 (Sysmex Corp). Toate datele analitice ale pacienților au fost startificate conform criteriilor clinic și patologice, tipul tratamentului respective evoluția în dinamică a cazului.

10.2.4. Analiza statistică

Am realizat prelucrarea datelor analitice și conturarea unei foi de calcul utilizând Microsoft Excel, iar analiza datelor a fost realizată cu SPSS versiunea 26.0 și Rapid Miner 9.6. Valorile optime pentru raportul trombocite-limfocite (PLR), raportul neutrofile-limfocite (NLR) și raportul limfocite-monocite (LMR) au fost determinate prin analiza curbei de caracteristică a receptorului (ROC). Suprafețele sub curba (AUC) au fost utilizate pentru a evalua valoarea lor predictivă, punctul de rezoluție maximală fiind selectat ca raportul care a oferit cea mai mare sensibilitate și specificitate. Pentru a evalua factorii prognostici independenți și semnificația PLR, NLR, indicele sistemic de inflamație imunitară (SII), indicele nutrițional prognostic (PNI) și LMR, au fost aplicate atât modele de regresie logistică univariante, cât și multivariante. Au fost calculate raporturile și intervalele lor de încredere de 95% (95% CI). Relațiile dintre NLR/PLR și răspunsul complet patologic (pCR) precum și alte caracteristici clinicopatologice, au fost analizate utilizând testul χ^2 al lui Pearson sau testul exact al lui Fisher particularizat în funcție de caz. O valoare p sub de 0.05 a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Datele cantitative cu distribuție normală au fost exprimate ca medie $\pm$ abatere standard ($\bar{x} \pm s$). Pentru comparațiile între grupuri, s-a utilizat testul t pentru două eșantioane, în timp ce testul U a fost aplicat datelor cu distribuție nenormală. Datele calitative au fost prezentate sub formă de număr de cazuri și procente, iar comparațiile între grupuri au fost realizate utilizând testul chi-pătrat.

10.3. Rezultate

Am înregistrat un număr total de 142 de pacienți care au respectat criteriile de includere/excludere în studiul nostru și care au beneficiat de NACT. În urma analizei efectuate 36 de pacienți au prezentat un răspuns patologic complet la terapia neoadjuvantă (pCR) ceea ce reprezintă un procent de 25.35% din totalul lotului de analiză. 74.64% dintre pacienți au prezentat variații de răspuns terapeutic fiind încadrați ca având un răspuns patologic parțial cu reducerea fondului tumoral de 20%, boală stabilă sau boală progresivă sub terapia NACT fiind înglobați ca non-pCR. O statistică semnificativ statistică a fost observată între grupele de pacienți care au prezentat pCR și cei care au fost încadrați ca fiind non-pCR în corelație cu indicele de masă corporală

(BMI), astfel că pacienții cu $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ au prezentat rate de răspuns patologic complet superior la terapia neoadjuvantă ($p=0.005$).

La nivelul lotului de studiu am înregistrat 79 de pacienți (%) ce au prezentat vârstă peste 50 ani respective 63 de pacienți (%) cu vârstă sub 50 ani, ceea ce evidențiază un echilibru procentual în cazul analizei vârstei. În ceea ce privește componenta metabolică 66 de pacienți (%) au prezentat un $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ respectiv 76 de pacienți (%) au prezentat un $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$. Analiza pacienților în raport cu clasificarea cTNM se evidențiază un număr de 103 pacienți (72.53%) ca fiind încadrați cN0 respectiv 39 de pacienți (27.46%) fiind încadrați cN1. 74 de pacienți (52.11%) au fost încadrați cT1, 53 de pacienți (37.32%) încadrați ca fiind cT2 și 15 pacienți încadrați (10.56%) ca fiind T3.

În ceea ce privește indicele mitotic ki-67, 78 de pacienți (54.92%) au prezentat un ki-67 sub 14%, respectiv 64 de pacienți (45.07%) au prezentat o valoare a ki-67 peste 14%. Valoare cut-off a ki-67 a fost stabilită conform ghidurilor de profil fără a exista un gold standard absolut. Prin evaluarea curbei ROC am stabilit o valoare cut-off a PLR de 120.45. 87 de pacienți (61.26%) au prezentat valori ale PLR sub 120.45 respectiv 55 pacienți (38.73%) au prezentat o valoare a PLR peste 120.45. În ceea ce privește valoarea cut-off a NLR, după evaluarea curbei ROC am stabilit o valoare cut-off cuprinsă într-un interval de la 1-3. 41 de pacienți (28.87%) au prezentat o valoare a NLR sub 1, 67 de pacienți (47.18%) au prezentat o valoare a NLR cuprinsă în intervalul 1-3 iar 34 de pacienți (23.94%) au prezentat o valoare a NLR peste 3. Stadializarea lotului de studiu s-a realizat în mod standardizat iar distribuția pe criterii moleculare a reprezentat un pilon important al analizei. Din punct de vedere molecular 68 de pacienți (47.88%) au fost încadrați ca aparținând subtipului luminal A, 39 de pacienți (27.46%) au fost încadrați ca aparținând luminal B iar în raport cu subtipurile non-luminale 7 pacienți (4.92%) au fost încadrați ca fiind HER2+ respectiv 28 de pacienți (19.71%) făcând parte din subtipul TNBC. În ceea ce privește subtipul molecular TNBC am aplicat clasificarea Lehmann divizând categoria TNBC în 6 subtipuri moleculare diferite: 11 pacienți (39.28%) au fost încadrați în subtipul molecular basal-like 1 (BL1), 6 pacienți (21.42%) fiind încadrați în subtipul molecular basal like-2 (BL2), 4 pacienți (14.28%) au fost încadrați în subtipul imunomodulator (IM), 2 încadrați (7.14%) în subtipul receptor androgenic luminal pozitiv (LAR), 2 încadrați (7.14%) în subtipul mesenchimal stem-like (MSL) iar 3 pacienți (10.71%) în subtipul mezenchimal (M). În ceea ce privește răspunsul la NACT un răspuns

tumoral semnificativ a fost înregistrat în cazul pacienților încadrați ca fiind cT2 ($p=0.004$). Un pCR a fost înregistrat la pacienții stadializați inițial ca cT și totodată pCR a fost semnificativ mai bună în cazul pacienților ce au prezentat tumori bine diferențiate G1 ($p=0.005$) sau moderat diferențiate G2 ($p=0.004$) conform clasificării Broders. O corelație semnificativ statistică a fost obținută și cazul asocierii între pCR și tipul histopatologic al tumorii astfel că carcinomale ductale au prezentat rate de pCR mult superioare față de celelalte subtipuri histopatologice ($p=0.005$).

În cazul pacienților la care a fost evidențiat un răspuns patologic complet la terapia neoadjuvantă, am stabilit prin analiza curbei ROC valori cut-off în ceea ce privește valorile NLR, PLR, SII și LMR. Raportându-ne la valorile NLR prin analiza curbei ROC am stabilit 3 valori de referință în raport cu pCR. Valori ale NLR sub 1 au fost înregistrate în 3 cazuri (8.33%), valori ale NLR cuprinse între 1-3 au fost înregistrate în 32 cazuri (88.8%) iar valori ale NLR peste 3 într-un singur caz (2.77%). În ceea ce privește asocierea din valorile NLR și pCR am obținut date semnificativ statistice în cazul valorii cut-off a NLR cuprinsă între 1-3 ($p=0.001$). Prin analiza curbei ROC în cazul PLR am stabilit o valoare cut-off de 120.45, iar distribuția cazurilor în funcție de aceasta au fost următoarele: 29 de cazuri (80.55%) din cele 36 de cazuri cu pCR au prezentat valori ale PLR <120.45 , evidențiindu-se o corelație semnificativ statistică ($p=0.000$). 19.45% din pacienții cu pCR au prezentat o valoare a PLR peste 120.45.

În ceea ce privește analiza SII, am obținut o valoare cut-off de 403.4. Distribuția pacienților în raport cu valoarea cut-off a SII a fost următoarea: 31 de pacienți (86.11%) din cei 36 cu pCR au prezentat o valoare a SII sub 403.4 acest lucru evocând corelația semnificativ statistică dintre valoarea SII sub 403.4 și răspunsul tumoral la NACT. Analiza curbei ROC în cazul LMR a stabilit o valoare cut-off de 12.34, iar raportat la numărul de pacienți care au prezentat pCR, 28 (77.77%) dintre aceștia au prezentat valori ale LMR sub 12.34 ($p=0.002$).

Raportându-ne la valorile optime cut-off prin analiza curbei ROC am divizat lotul de studiu în două subgrupe analitice: valoare pre-terapeutică a SII < 403.4 respectiv valoarea pre-terapeutică a SII > 403.4 . Date semnificativ statistice au fost obținute în raport cu parametrii analitici precum vârsta ($p = 0.001$) respectiv subtipul molecular luminal A ($p = 0.001$) și luminal B ($p = 0.004$). Pacienții încadrați ca având valori pre-

terapeutice ale SII sub 403.4 au prezentat vârste sub 50 ani și majoritatea au fost încadrați ca aparținând subtipului molecular luminal A iar pacienții cu valori pre-terapeutice ale SII peste 403.4 au prezentat în marea majoritate a cazurilor vârste peste 50 ani respective au fost încadrați ca aparținând subtipului molecular luminal B. Analiza altor parametri precum cTNM, ki-67 respectiv subtipurile moleculare non-luminale HER2+ și TNBC nu a relevat corelații semnificativ statistice în raport cu valoarea cut-off a SII. Analiza celor 142 de cazuri care au beneficiat de terapie neoadjuvantă a permis stratificarea lotului de analiză în 2 subgrupe, în raport cu răspunsul tumoral la NACT: grupa de analiză non-pCR (106 cases, 74.64%) respectiv grupa cu pCR (36 cases, 25.35%). Din punct de vedere analitic, variabilele dicotomice au fost analizate folosind testul iar variabilele continue au fost analizate folosind t-test. Am înregistrat valorile pre-terapeutice și post-terapeutice ale NLR, PLR, SII, PNI și LMR. Analiza a avut la bază o natură comparativă între grupa de analiză non-pCR și grupa de analiză pCR. Făcând referire la acest aspect și analizând datele obținute în cadrul tabelului putem sublinia faptul că valorile pre-terapeutice ale NLR ($p < 0.001$), PLR ($p = 0.002$), SII ($p = 0.001$) și LMR ($p = 0.001$) mai mici au fost asociate cu rate de pCR mai bune, obținând coeficienți semnificativ statistici în raport cu subgrupa non-pCR ($p < 0.005$). Analiza comparativă între valorile pre-terapeutice ale PNI și cele post-terapeutice nu realtează date semnificativ statistice ($p > 0.05$).

În urma analizei PLR, am identificat 87 de pacienți care au fost încadrați ca fiind cu un PLR crescut (61.26%) respective un număr de 55 de cazuri încadrați ca fiind PLR scăzut (38.73%). Raportându-ne la categoria de pacienți care au fost încadrați ca având PLR crescut, 29 dintre aceștia au prezentat pCR (33.33%) în comparație cu cealaltă grupă de încadrare cu PLR scăzut din care doar 7 pacienți au prezentat pCR (12.72%), rezultând astfel o corelație semnificativ statistică între valoarea PLR și pCR ($p=0.006$).

Am realizat o analiza univariată a raportului NLR/PLR care evidențiază faptul că 39 de pacienți (27.46%) au fost încadrați ca având NLR crescut/PLR crescut, 61 de pacienți (42.95%) încadrați ca având NLR scăzut/PLR crescut, 9 (6.33%) pacienți având NLR crescut/PLR scăzut iar 33 de pacienți (23.23%) încadrați ca având NLR scăzut/PLR scăzut.

Analiza NLR sublinează faptul că 49 de cazuri au fost încadrate ca având NLR crescut (34.5%), 17 cazuri dintre acestea prezentând pCR (34.69%). 93 de cazuri au fost clasificate ca având NLR scăzut (65.5%) dintre acestea 19 prezentând pCR (29.23%). În ceea ce privește analiza LMR, 78 de cazuri (54.92%) au fost încadrate ca având LMR crescut dintre acestea 21 de cazuri prezentând pCR (26.92%) respectiv 64 de cazuri (45.08%) au fost încadrate ca având LMR scăzut dintre acestea 15 prezentând pCR (23.43%).

Combinăția analitică a NLR și PLR prezintă semnificație statistică în ceea ce privește predictibilitatea răspunsului tumoral la NACT. În mod consistent, pacienții încadrați ca având un raport NLR crescut/PLR crescut au prezentat un procent semnificativ de pCR, cel mai ridicat la nivelul grupului de analiză (52.7%) iar cei care au prezentat un raport NLR scăzut/PLR scăzut au avut cea mai mică rată de răspuns la NACT (5.55%). A fost identificat faptul că NLR crescut ($p = 0.004$) respective PLR crescut ($p = 0.006$) au fost asociate cu rate semnificativ crescute de pCR comparativ cu cei care au fost încadrați ca având NLR scăzut respectiv PLR scăzut. În mod similar cazurile încadrate ca având LMR crescut au fost asociate cu rate de răspuns patologic complet mai ridicate comparativ cu cazurile încadrate ca având LMR scăzut ($p = 0.005$).

Raportându-ne la tipurile de intervenții chirurgicale efectuate la nivelul lotului de studiu, 45 de cazuri au beneficiat de mastectomie radical modificată tehnica Madden-Auchincloss (31.69%) dintre care 3 cazuri au prezentat pCR (6.66%, $p = 0.698$). În ceea ce privește intervențiile de tip conservator la nivelul glandei mamare, 72 de cazuri (50.7%) au beneficiat de intervenții de tip sectorectomie sau quadrenectomie Veronesi dintre aceste cazuri 22 (30.55%) au prezentat pCR ($p = 0.004$, OR 1.177, 95% CI 0.211-7.276). Un număr de 25 (17.6%) de cazuri au beneficiat de intervenții care au combinate tehnicile conservatoare ale glandei mamare cu tehnici de chirurgie oncoplastică 25 cases (17.6%) iar în 11 cazuri (44%) a fost înregistrat un răspuns patologic complet la NACT ($p = 0.001$, OR 1.744, 95% CI 0.211-7.276).

Am realizat o analiza univariată în ceea ce privește rata mitotică tumorală evidențiată prin ki-67 respectiv micromediul inflamator, rezultând faptul că cazurile cu un ki-67 sub 14% au fost asociate cu valori mari ale NLR respectiv cazurile cu un ki-67 peste 14% au fost încadrate ca având un NLR scăzut ($p < 0.05$).

10.4. Discuții

- Răspunsul imun și efectele chimioterapiei

Studiile recente sublinează rolul semnificativ al răspunsului sistemului imun și modul în care acesta ar putea influența eficacitatea chimioterapie în diverse tipuri sau subtipuri tumorale mamare. În mod particular markerii inflamatori precum raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) au fost introduși ca având un potential prognostic important. NLR reprezintă o reflexivă a procesului inflamator la nivel systemic fiind în stânsă legătură cu creșterea tumorală și diseminarea metastatică. În ciuda potențialului semnificativ, cercetările privind introducerea NLR ca și marker de prognostic în cancerul mamar, reprezintă și astăzi un pilon nestandardizat cu o heterogenitate semnificativ la nivelul literaturii de specialitate [21].

Totodată teste serologice preoperatorii efectuate de rutină în cazul pacienților cancer mamar oferă informații cu privire la statusul inflamator systemic al organismului și care ar putea prezice răspunsul systemic la terapia neoadjuvantă. Suplimentar raportului dintre neutrofile și limfocite (NLR) alți biomarkeri inflamatori precum proteina C reactivă (CRP) a fost analizată de numeroase studii în vederea certificaării rolului predictiv în ceea ce privește răspunsul la NACT în cazul pacienților cu cancer mamar. Heterogenitatea la nivelul literaturii de specialitate menține un status activ de cercetare în această direcție cu încercarea de concretizare și validare a unor valori cut-off universale acceptate și configurarea unor biomarkeri gold standard în ceea ce privește predictibilitatea răspunsului la NACT.

- Studii pre-existente care analizează valoarea NLR și PLR ca și potențiali biomarkeri

Un studiu publicat în anul 2022 de către Xiaoyan Jin și colaboratorii care a înclus 67 de cazuri cu diagnostic definitive de cancer mamar care au beneficiat de terapie neoadjuvantă. În cazul acestui studiu cercetătorii au realizat o analiză preterapeutică a PLR și NLR stabilind o valoare cut-off bazându-se pe analiza curbei ROC. Rezultatele acestui studiu indică faptul că PLR prezintă un potențial predictiv în ceea ce privește răspunsul la NACT iar prin analiza regresiei logistice acest studiu demonstrează faptul că valori ridicate ale PLR sunt corelate cu un răspuns patologic superior la terapia neoadjuvantă în comparație cu cazurile în care a fost evidențiată o valoare scăzută a PLR.

Tot în anul 2022 un alt studiu cu profi analitic similar publicat de Gaohua Yang și colaboratorii care include 95 de cazuri cu cancer mamar, studiu în care se realizează o analiză exhaustivă a profilului inflamator prin cuantificarea NLR, PLR, a indexului de răspuns inflamator systemic (SII) și a indexului nutritional prognostic (PNI) în relație cu răspunsul la NACT, concluzionând faptul că valorile pre-terapeutice ale NLR, PLR și SII pot prezice răspunsul la NACT [22].

Studiul retrospectiv extins realizat de Vincenzo Graziano și colaboratorii care a inclus 373 de cazuri cu cancer mamar ce au beneficiat de terapie neoadjuvantă și în cazul cărora a fost efectuată analiza profilului inflamator pre-terapeutic și care a concluzionat faptul că nu există o corelație semnificativ statistică între NLR, PLR și răspunsul patologic complet la terapia neoadjuvantă. În ceea ce privește analiza combinată a acestor parametrii, studiul evidențiază faptul că valori scăzute ale NLR și valori scăzute ale PLR sunt asociate cu rate mai mari de răspuns patologic complet la NACT comparativ cu cazurile care au prezentat valori ridicate ale acestor biomarkeri (OR 2.29, 95% CI 1.22–4.27, $p = 0.009$), potențând astfel valoarea predictive a acestor biomarkeri [23].

- Impactul chimioterapiei și caracteristicile tumorale

În raport cu regimul de chimioterapie utilizat există unele influențe cu privire la obținerea pCR. În contextual utilizării unor regimuri mai agresive în multe studii a fost evidențiat un răspuns superior la terapia neoadjuvantă cu obținerea unor pCR procentual mai ridicate. Totuși este necesară configurarea unor alte studii care să demonstreze în mod specific interdependența între regimul de chimioterapie utilizat și potențialul de răspuns al tumorilor. Există unele studii care au demonstrat un raport bidirecțional între valorile crescute ale SII și ki-67 peste 14%, demonstrând o capacitate proliferativă superioară a tumorilor. În ceea ce privește analiza profilului molecular al tumorilor, au fost evidențiate date care susțin faptul că profilul molecular luminal a fost asociat cu rate superioare de răspuns patologic complet (pCR) în comparație cu subtipurile non-luminale precum TNBC și HER2+. În cazul studiului nostru a fost evidențiat faptul că pacienții cu tumori care prezintă ki-67 mai mic decât 14% prezintă un potențial major de a răspunde complet la NACT în comparație cu tumorile care prezintă un ki-67 peste 14% consolidând și mai mult rolul major al proliferării mitotice în ceea ce privește răspunsul tumoral la terapia neoadjuvantă.

- Corelații între diferiți biomarkeri ai sistemului imun și pCR

Studiul nostru evidențiază faptul că valori scăzute pre-terapeutic ale NLR, PLR, SII și LMR au fost asociate cu rate de răspuns patologic complet la terapia neoadjuvantă. Analiza sistemului imun și configurarea acestor biomarkeri sugerează faptul că modularea răspunsului imun sistemic este asociată cu un răspuns favorabil al terapia neoadjuvantă și astfel obținerea unui act terapeutic controlat. În cazul analizei SII, valori scăzute ale SII au fost asociate cu valori scăzute ale ki-67 (sub 14%), evidențiind faptul că un prag scăzut al inflamației sistemice cu modularea răspunsului imun este asociat cu o rată proliferativă tumorală mai scăzută. Datele obținute evidențiază faptul că valorile SII pot reflecta gradul de agresivitate tumorală, astfel că valori ridicate ale SII sunt corelate cu un potențial proliferativ și de agresivitate tumorală mai mare. Valorile ridicate ale SII prezintă o corelație în ceea ce privește pCR, astfel că valori ridicate ale SII au fost corelate cu procente de scăzute de obținerea pCR, augmentând ipoteza legată de necesitatea modulării profilului imun în cazul acestei categorii de pacienți.

O meta-analiză importantă elaborată de Xue Qi și colaboratorii în 2023 care include 22 de studii respective 5.533 pacienți cu diagnostic de cancer mamar care au beneficiat de NACT, concluzionând faptul că valori ridicate ale PLR sunt asociate cu rate mai mici de pCR (HR 0.77, 95% CI 0.67-0.88, $p < 0.001$) respectiv cu o supraviețuire la distanță mai mică (HR 1.97, 95% CI 1.56–2.5, $p < 0.001$). În mod adițional un studiu realizat de Cofflet și colaboratorii demonstrează faptul că neutrofilele prezintă un rol în procesul de carcinogeneză respectiv în procesul de metastazare. NLR reprezintă o reflecție a răspunsului sistemului imun influențat de cytokine, având un rol în ceea ce privește angiogenza, supraviețuirea pe termen lung și proliferarea tumorală. Neutrofilele, căile de semnalizare intracelulare, TNF- α și interleukina 6 influențează modul de dezvoltare al tumorilor [24].

10.5 Concluzii

În cadrul studiului nostru am evidențiat faptul că valorile NLR, PLR, SII și LMR sunt în corelație directă cu pCR, confirmând valoarea predictivă și potențialul prognostic al acestor biomarkeri. În ceea ce privește analiza PNI, nu am obținut date semnificativ statistice care să patenteze potențialul predictiv al acestuia în realitate cu pCR. Un alt aspect important al studiului a fost reprezentat de evaluarea ki-67 la pacientele cu NACT, astfel

că din datele de analiză rezultă faptul că în cazurile cu un ki-67 sub 14% există o șansă de 5 ori mai mare de pCR în comparație cu cazurile care prezintă un ki-67 peste 14%.

CAPITOLUL 11. METABOLISMUL LIPIDIC ÎN CANCERIL MAMAR: O ANALIZĂ NARATIVĂ A IMPLICAȚIILOR PROGNOSTICE ȘI A DISLIPIDEMIEI INDUSE DE CHIMIOTERAPIE

Introducere

Cancerul mamar reprezintă una dintre cele mai comune malignități la nivel mondial având un impact major asupra mortalității globale în rândul pacienților. În ciuda avantajelor de detecție în stadii incipiente și a terapiilor țintite, există unele provocări în ceea ce privește predictibilitatea răspunsului terapeutic, managementului efectelor adverse în raport cu subtipurile moleculare. Cunoașterea mecanismelor biologice de la nivel tumoral care stau la baza progresiei pot evoca noi linii terapeutice.

Metabolismul lipidic prezintă un rol major în evoluția tumorilor mamare iar analiza parametrilor profilului lipidic reprezintă o rampă de lansare pentru studiile viitoare în vederea certificării unor posibili biomarkeri. Procesul carcinogenetic are la bază produși ai metabolismului lipidic care influențează în mod direct procesul proliferativ, având un impact semnificativ asupra evoluției cazurilor. Evaluarea dezechilibrelor profilului lipidic și a modului de evoluție în sinergism cu parametrii tumorali, ar putea oferi variante terapeutice personalizate cu configurarea regimurilor în funcție de parametrii standard. Înțelegerea schimbărilor la nivelul metabolismului lipidic ar putea prezice efectele chimioterapiei pe termen lung și uneori necesitatea efectuării acesteia [25].

11.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specific

Ipoteză principală

Dislipidemia indusă de chimioterapia neoadjuvantă influențează într-o manieră negativă răspunsul terapeutic, prognosticul și supraviețuirea pacientelor cu neoplasm

mamar, putând reprezenta un potențial biomarker de prognostic și un factor țintă pentru intervențiile terapeutice multimodale.

Obiectivele specifice

1. Evaluarea modificărilor profilului lipidic (TG, LDL-C, HDL-C, Apo-A, Apo-B) la pacientele cu cancerul mamar în timpul și după chimioterapia neoadjuvantă (NACT).
2. Determinarea caracterului tranzitor sau persistent al dislipidemiei post-NACT și impactul său metabolic și cardiovascular pe termen lung.
3. Analiza corelațiilor dintre dislipidemie și răspunsul patologic complet (pCR) la NACT.
4. Explorarea relației dintre profilul lipidic și subtipurile moleculare ale cancerului mamar.
5. Investigarea potențialului profilului lipidic ca biomarker predictiv și prognostic în cancerul mamar.
6. Evaluarea posibilelor beneficii ale intervențiilor farmacologice în modularea metabolismului lipidic și influențarea evoluției bolii.
7. Identificarea diferențelor în impactul dislipidemiei în funcție de vârstă, status hormonal și tipul de regim chimioterapic utilizat.

11.2. Material și metode

Am realizat o analiză sistematică utilizând platformele Pubmed, Web of Science, Embase și Google Scholar cuprinzând studii publicate în intervalul 2000-2025. În câmpul de analiză am utilizat cuvinte cheie precum: cancer mamar, dislipidemie, alterarea profilului lipidic pe perioada chimioterapiei, metabolismul lipidic în vederea conturării unui motto de căutare specific. Articolele incluse în evaluare au fost cele care analizează impactul dislipidemiei asupra progresiei tumorale și asupra evoluției terapeutice. Studiile fără date clinice elocvente și cele care s-au concentrat doar pe studii experimentale au fost excluse. În mod adițional criteriilor de cercetare inițiale, listele de referințe ale tuturor studiilor incluse și ale recenziilor sistematice existente au fost examinate manual pentru a identifica studiile suplimentare care nu sunt indexate în bazele de date.

11.3. Rezultate

- **Dislipidemia indusă de chimioterapie: dovezi provenite din coforte clinice**

Un studiu retrospectiv publicat de Li și colaboratorii în 2018 include 1.054 de pacienți cu diagnostic de cancer mamar raportează o creștere semnificativă a TC, TG și LDL-C pe parcursul ciclurilor de chimioterapie neoadjuvantă. Prevalența dislipidemiei prezintă o incidență crescută de la 42.98% înaintea chimioterapiei până la 58.28% după terapie chimioterapie neoadjuvantă, cu o creștere a LDL-C de la 2.2 mmol/L pre-terapeutic la 2.8 mmol/L post-terapeutic ($p < 0.001$) respectiv o creștere a nivelurilor a TG cu o creștere cu 38%. În contrast cu aceste date, valorile HDL-C au prezentat o scădere semnificativă de la 1.1 mmol/L la o valoare de 0.9 mmol/L, fapt ce evidențiază stresul metabolic indus de chimioterapie și dezechilibrul homeostazic de la nivelul profilului lipidic.

Tian și colaboratorii publică în 2019 un studiu prospective tip cohort care însumează 805 pacienți cu diagnostic de cancer mamar în stadiu incipient, având drept scop evaluarea schimbărilor profilului lipidic în diferite etape terapeutice ale acestora: înainte de chimioterapie, la finalul ciclurilor de chimioterapie și la 6 luni post-chimioterapie. Similar cu datele obținute de Li și colaboratorii, studiul documentează o creștere semnificativă a TG de la 1.4 mmol/L la 1.8 mmol/L ($p < 0.001$) și a LDL-C de la o valoare medie de 2.2 mmol/L la 2.7 mmol/L ($p < 0.001$) pe parcursul ciclurilor de chimioterapie. Cu toate acestea Tian și colaboratorii raportează aceste variații ale parametrilor profilului lipidic ca având valențe tranzitorii cu revenire la valorile de bază la aproximativ 6 luni de la finalizarea chimioterapie. Un aspect interesant de evidențiat este influența vârstei asupra modificărilor profilului lipidic induse de chimioterapie, astfel că pacienții tineri cu vârste cuprinsă între 20-40 ani au prezentat o creștere cu 45% a nivelurilor TG respectiv cu 30% a LDL-C comparativ cu eșantionul de vârstă cuprins între 41-65 ani care a prezentat o creștere moderată a nivelurilor TG cu 25 % respective a LDL-C cu 15%. Aceste date sugerează faptul că pacienții mai tineri prezintă o susceptibilitate crescută a fluctuațiilor profilului lipidic induse de chimioterapie, pe fondul unui status hormonal diferit ca și activitate, respectiv a unei activități metabolice diferite.

Xu și colaboratorii publică în 2020 un studiu longitudinal ce înglobează 159 de pacienți cu diagnostic de cancer mamar în cazul căror are loc evaluare profilului lipidic și a variațiilor induse de chimioterapie. Aceștia evidențiază o alterare a profilului lipidic a

căreo persistență este evidentă și la 12 luni post-terapeutic. Datele concrete evidențiate în acest studiu sunt: creșterea nivelurilor TG și menținerea lor la o fază de platou de 1.5 mmol/L la 12 luni post-terapeutic respective o creștere a nivelurilor LDL-C de la 2.0 mmol/L la diagnostic la 2.3 mmol/L la 12 luni post-terapeutic ($p < 0.05$). Prevalența dislipidemiei a prezentat un traseu ascendent de la un procent de 41.5% pre-terapeutic la 54.1% la 12 luni post-terapeutic, sugerând faptul că distrucții metabolice induse de chimioterapie pot crește riscul de patologii cardio-vasculare pe termen lung în cazul pacienților peste 50 ani, categorie de risc conform datelor studiului, pe fondul lipsei protecției estrogenice.

He și colaboratorii publică în anul 2020 un studiu de tip retrospectiv care angrenează 1.934 de pacineți cu diagnostic de cancer mamar, având drept scop evaluarea impactului diferitelor regimuri de chimioterapie asupra profilului lipidic. Studiul evidențiază faptul că TG, TC și LDL-C prezintă valori crescute indiferent de tipul de chimioterapie utilizat iar în cazul HDL-C s-au înregistrat valori semnificativ mai mici post-terapeutic. Valorile TG au prezentat o creștere semnificativă pe parcursul studiului de la 1.5 mmol/L până la 1.9 mmol/L ($p < 0.001$) iar valorile HDL-C au prezentat o scădere semnificativ statistică de la 1.3 mmol/L la 1.0 mmol/L ($p < 0.001$). Raportându-ne la regimurile de chimioterapie utilizate combinația reprezentată de antraciline și taxani a reprezentat vârful de lance în ceea ce privește severitatea dezechilibrelor profilului lipidic cu o creștere a TG cu peste 38% iar în cazul HDL-C s-a înregistrat o scădere cu 23% a valorilor post-terapeutic. În cazul regimurilor bazate pe fluorouracil impactul asupra profilului lipidic a fost unul moderat evidențiindu-se o creștere a TG cu 12 % respectiv o scădere a HDL-C cu 8%, $p < 0.05$. Un alt aspect identificat pe parcursul studiului a fost legat de faptul că alterări ale profilului lipidic au fost înregistrate în procentaje mai semnificative în cazul pacientelor în premenopauză, cu o creștere a TG cu 48% comparativ cu pacientele în postmenopauză în cazul cărora am înregistrat o creștere de 25%, aspect deosebit de important care augmentează rol cardinal al monitorizării profilului lipidic cu preponderență în cazul grupurilor de risc care beneficiază de regimuri de chimioterapie bazate pe antraciline și taxani. Modificările profilului lipidic pe parcursul chimioterapiei sunt bine evidențiate dar implicare clinică a acestor modificări rămâne un subiect de discutat. În mod particular unele studii recente sugerează faptul că alterările profilului lipidic pot influența rata de răspuns la terapia neoadjuvantă. Înțelegerea acestui fenomen ar putea contura potențial biomarkeri predictivi în ceea ce privește rata de răspuns la terapie.

- **Răspunsul la terapia neoadjuvată și rolul predictiv la profilului lipidic**

Qu și colaboratorii publică în anul 2020 un studiu care are la bază evaluarea rolului predictiv al profilului lipidic în cazul pacienților cu terapie NAC, înrolând un număr de 533 cazuri evocând faptul că cu cât valorile bazale ale HDL-C sunt mai mari (≥ 1.305 mmol/L) cu atât rata de răspuns patologic complet este mai semnificativă ($p = 0.007$) iar în cazul unor nivele mici ale TG (< 1.155 mmol/L) rate de răspuns patologic complet au fost semnificative. Analiza ROC demonstrează valoarea predictivă semnificativă a nivelurilor TG și HDL-C în cazul pacienților cu terapie NAC în conformitate cu rata de răspuns patologic complet la terapie, având un AUC de 0.78 pentru TG respective 0.81 pentru HDL-C, augmentând importanța utilizării clinic a acestor markeri în vederea titrării strategiilor terapeutice.

- **Dezechilibrele profilului lipidic și impactul pe termen lung asupra progresiei cancerului mamar**

Ma și colaboratorii publică în anul 2023 un studiu care include 312 paciente cu cancer mamar care au beneficiat de NAC, în urma căruia evidențiază faptul că dislipidemia pre-terapeutică este asociată cu rate mai mici de pCR la nivel axila și un interval liber de boală (DFS) mai scăzut. La nivel post-terapeutic pacienții care au prezentat valori ridicate ale TG au prezentat o rată de recurență de 30% comparativ cu grupa care a prezentat niveluri normale ale TG cu o rată de recurență de 18% ($p < 0.05$). Analiza regresiei Cox identifică faptul că nivele ridicate ale TG sunt considerate un factor predictive independent în ceea ce privește recurența (HR = 1.896, $p = 0.029$), potențând rolul important al managementului dezechilibrelor profilului lipidic pe parcursul chimioterapiei.

Analiza comprehensivă la nivelul literaturii de specialitate prezintă câteva perspective esențiale privind interacțiunea dintre metabolismul lipidic și cancerul de sân:

1. Dislipidemia indusă de chimioterapie:

Multiple studii documentează alterarea profilului lipidic în cazul pacienților cu cancer mamar care beneficiază de chimioterapie. Este de remarcat faptul că regimurile terapeutice pe bază de antraciline au fost asociate cu o scădere a expresiei transportorului A1 legat de caseta de legare a ATP (ABCA1) și a apolipoproteinei A1 (ApoA1), ceea ce conduce la nivelurile reduse de colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate mare (HDL-C). Terapia pe bază de taxani, precum paclitaxelul, a fost corelată cu o scădere a concentrației de HDL-C și creșterea produselor de peroxidare lipidică. Aceste

perturbări ale metabolismului lipidic pot contribui la riscul cardiovascular crescut observat în rândul supraviețuitoarelor cu cancer mamar.

2. Dislipidemia tranzitorie vs persistentă post-chimioterapie

Natura temporală a dislipidemiei induse de chimioterapie rămâne un subiect de dezbateri în cazul pacienților diagnosticați cu cancer mamar. Unele studii sugerează dezechilibrul lipidic tranzitor cu revenirea la o fază de platou fiziologică după sistare terapiei. Pe de altă parte, unele cercetări indică faptul că aceste dezechilibre la nivelul profilului lipidic induse de chimioterapie pot persista mult timp după încheierea ciclurilor de chimioterapie, contribuind exponențial la creșterea riscului cardiovascular pe termen lung. Această discrepanță evidențiază necesitatea monitorizării continue a profilului lipidic la pacientele cu cancer mamar, atât pe durata chimioterapiei cât și ulterior acesteia.

3. Profilul lipidic ca și indicator prognostic

Nivelurile crescute ale trigliceridelor (TG) și colesterolului (LDL-C) au fost corelate cu o agresivitate tumorală semnificativă și cu rezultate clinice nefavorabile din punct de vedere evolutiv. Aceste asocieri sugerează că profilurile lipidice ar putea servi drept biomarkeri prognostici contribuind astfel la stratificarea pacientelor cu cancer mamar și la personalizare terapeutică.

4. Impactul terapiilor hipolipemiente

Beneficiile terapeutice ale agenților hipolipemianți, precum statinele, în gestionarea cancerului mamar au potențat și mai mult cercetările de la nivelul literaturii de specialitate. Rezultatele preliminare indică faptul că statinele pot exercita efecte antitumorale dincolo de capacitatea lor de modelare a nivelurilor lipidelor, posibil prin inhibarea căilor de sinteză a colesterolului esențiale în procesul proliferativ tumoral. Totuși sunt necesare studii în vederea conturării efectului terapiilor hipolipemiente în evoluția tumorală mamară.

11.4. Discuții

- Integrarea rezultatelor și interpretarea acestora

Studiile analizate sublinează în mod colectiv rolul semnificativ al metabolismului lipidic în ceea ce privește cancerul mamar și răspunsul terapeutic. În mod notabil mai multe cercetări au raportat creșteri ale nivelurilor de TG și LDL-C la pacientele care

beneficiază de NAC, sugerând o posibilă asociere între prezența dislipidemiei respectiv rezultatele clinice nefavorabile. Într-un studiu publicat de Li și colaboratorii se evidențiază o creștere semnificativă a nivelurilor TG și LDL-C post-chimioterapie, implicând aceste modificări în accentuarea agresivității tumorale. Pe de altă parte, unele studii au documentat niveluri bazale ale parametrilor lipidici mai scăzute la pacientele cu cancer mamar comparativ cu subiecții sănătoși, ceea ce destabilizează relația temporală dintre dislipidemie și dezvoltarea cancerului. Aceste discrepanțe pot fi atribuite variațiilor în designul studiilor, populațiile de pacienți înrolați și abordările metodologice utilizate. Factori potențial de confuzie, precum obezitatea, obiceiurile alimentare și predispoziția genetică, necesită o analiză atentă. Obezitatea este asociată în mod marcat cu dislipidemia cât și cu un risc suplimentar de dezvoltare a cancerului mamar aspect care poate crea dificultăți în interpretarea asocierilor observate. În ceea ce privește tiparele alimentare, o alimentație bogată în grăsimi saturate a fost corelată cu modificări ale profilului lipidic și cu progresia leziunilor tumorale. Factorii genetici, inclusiv polimorfismele genelor implicate în metabolismul lipidic ar putea de asemenea modula susceptibilitatea individuală a dezechilibrelor lipidice și impactul asupra evoluției bolii oncologice. Din punct de vedere al mecanismelor evolutive, dislipidemia poate favoriza progresia tumorală activând pe mai multe căi. Nivelurile crescute ale LDL-C pot facilita sinteza la nivelul membranelor celulare oferind astfel suport celulelor tumorale în ceea ce privește mecanismul proliferativ. Nivelurile ridicate ale TG pot acționa ca un rezervor energetic, alimentând creșterea tumorală. Alterarea profilurilor lipidice pot contribui la modularea căilor de semnalizare implicate în procesul proliferativ și cel apoptotic, contribuind astfel la progresia tumorală. Este esențială înțelegerea acestor mecanisme pentru a putea contura terapii țintite care să normalizeze metabolismul lipidic și să moduleze rezultatele clinice în cazul pacienților cu cancer mamar.

- Rolul prognostic al dislipidemiei în cancerul mamar

Dislipidemia este tot mai frecvent recunoscută ca un factor esențial, influențând prognosticul cancerului mamar în special în rândul pacientelor suspuse terapiilor neoadjuvante (NAC). Mai multe studii au indicat faptul că nivelurile crescute ale LDL-C și trigliceridelor (TG) sunt asociate cu rezultate clinice mai nefavorabile, incluzând o încărcare tumorală mai mare, rate crescute de recurență și un interval liber de boală (DFS) mai scurt, în timp ce valorile HDL-C au fost consemnate ca având un efect protector.

Un studiu important realizat de Rodrigues dos Santos și colaboratorii a demonstrat faptul că pacientele cu cancer mamar care prezentau niveluri crescute ale LDL-C la momentul diagnosticului aveau tumori semnificativ mai mari, grade de diferențiere histologică mai avansate, indicatori de proliferare mitotică (ki-67) mai mari și o frecvență crescută a statusului HER2+, sugerând impactul major al colesterolului sistemic în progresia cancerului. Autorii au remarcat faptul că nivelurile crescute ale LDL-C la diagnostic au fost asociate cu o scădere a DFS, subliniind și mai mult relevanța prognostică. Aceste constatări sunt în concordanță cu cercetările anterioare care evidențiază impactul metabolismului lipidic asupra progresiei tumorale și necesitatea modulării căilor metabolice ale colesterolului în terapia cancerului mamar.

Dislipidemia indusă de regimul de chimioterapie reprezintă o preocupare constantă cu tentă ascendentă, deoarece mai multe studii au raportat modificări semnificative ale profilurilor lipidice în timpul și după tratament. Bicakli și colaboratorii au constatat că chimioterapia neoadjuvantă contribuie la creșterea nivelurilor de TG și LDL-C respectiv la o scădere a HDL-C, un aspect care a fost evidențiat și după finalizarea tratamentului. Această perturbare a fost asociată cu rezistența la chimioterapie și procesul adaptativ al tumorilor. Rezultatele sugerează faptul că modificările metabolismului lipidic pot să contribuie decisiv la rezistența la NAC, evidențiind potențialul terapiilor țintite asupra dezechilibrelor lipidice ca opțiuni promițătoare pentru depășirea rezistenței la tratament.

În ceea ce privește relația dintre HDL-C și prognosticul cancerului mamar, aceasta rămâne complexă. Nivelurile crescute ale HDL-C sunt, în general, asociate cu rezultate mai bune în ceea ce privește evoluția tumorală sub tratament, unele studii susțin unele efecte pro-carcinogenice într-un anumit context. Spre exemplu, Kim și colaboratorii au raportat faptul că scăderea HDL-C a fost asociată cu stresul oxidativ și niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii, precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interleukina-6 (IL-6), ambii factori jucând un rol critic în progresia tumorală. Acest răspuns inflamator ar putea contribui la un prognostic nefavorabil, în special în rândul pacientelor aflate în menopauză, în cazul cărora metabolismul lipidic este frecvent dereglat.

Trigliceridele (TG) au fost promovate ca un marker prognostic important în cancerul mamar. Mai multe studii au arătat faptul că nivelurile crescute ale TG fie la momentul

inițial fie în urma NAC sunt corelate cu un risc suplimentar de recurență. Există studii care au analizat modificările profilului lipidic pe durata chimioterapiei, a evidențiat faptul că pacientele cu niveluri persistent crescute ale TG post-NAC au prezentat un risc semnificativ mai mare de metastazare la distanță, comparativ cu cele ale căror nivele lipidice erau normale sau s-au normalizat. Aceste constatări evidențiază importanța monitorizării regulei a profilului lipidic și a strategiilor de intervenție precoce pentru modularea efectelor metabolice adverse din timpul și după chimioterapie.

Impactul dislipidemiei depășește rolul său în progresia tumorală, influențând și răspunsul la tratament. Cercetările sugerează faptul că anomaliile lipidice pot compromite eficacitatea chimioterapiei prin diverse mecanisme, incluzând modificarea farmacocineticii medicamentelor, modularea căilor apoptotice și stimularrea căilor de semnalizare intracelulară. Tokes și colaboratorii au evidențiat faptul că subtipurile de cancer mamar prezintă profiluri metabolice diferite, astfel că tumorile cu pozitivitate pentru receptorii hormonale (HR+) prezintă un echilibru între sinteza și oxidarea acizilor grași, în timp ce subtipurile tumorale triplu negative (TNBC) depind mai mult de acizii grași exogeni. Prezența acestor diferențe metabolice sugerează faptul că intervențiile ținute asupra metabolismului lipidic ar trebui adaptate în funcție de subtipul molecular al tumorilor.

Pe lângă implicațiile sale în progresia cancerului mamar și rezistența la tratament, dislipidemia a fost corelată și cu complicațiile cardiovasculare în cazul pacientelor supuse la terapia neoadjuvantă. Mai multe studii au demonstrat faptul că regimurile chimioterapice pe bază de antraciclone și taxani induc frecvent modificări dislipidemice, contribuind la riscul de boli cardiovasculare în rândul supraviețuitoarelor pe termen lung. Cercetările actuale au arătat că dislipidemia se agravează în urma acestor tratamente, subliniind necesitatea unei monitorizări continue a profilului lipidic. De asemenea, există dovezi că antraciclinele pot avea efecte aterogene, ceea ce consolidează legătura dintre modificările lipidice induse de chimioterapie și riscul cardiovascular crescut. Acest aspect evidențiază nevoia unei abordări integrate în îngrijirea oncologică a pacienților, care să includă evaluarea riscului cardiovascular și managementul profilului lipidic.

Având în vedere dovezile tot mai numeroase care leagă dislipidemia de progresul tumorilor mamare, strategiile terapeutice care vizează metabolismul lipidic sunt în curs

de expirare. Astfel că statinele, utilizate pe scară largă pentru scăderea colesterolului au demonstrat potențiale efecte anti-tumorale prin inhibarea biosintezei colesterolului, inducerea apoptozei și suprimarea căilor inflamatorii. Unele analize retrospective au sugerat că utilizarea statinelor este asociată cu îmbunătățirea rezultatelor în cancerul mamar, cu predilecție în cazul subtipurilor pozitive pentru receptorii hormonali (HR+). Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice randomizate suplimentare pentru a stabili rolul acestora în practica oncologică în mod standardizat.

11.5. Concluzii

Dislipidemia influențează semnificativ progresia, prognosticul și răspunsul la tratament în cazul cancerului mamar, nivelurile crescute de TG și LDL-C fiind asociate cu rezultate clinic mai slabe și cu rezistență la chimioterapie. Modificările lipidice induse de chimioterapie, fie ele tranzitorii sau persistente, pot să contribuie la dezechilibrele metabolice și la un risc cardiovascular crescut în rândul celor care supraviețuiesc. Integrarea monitorizării profilului lipidic în îngrijirea oncologică și explorarea terapiilor țintă asupra metabolismului lipidic, precum sunt statinele, ar putea să îmbunătățească eficacitatea tratamentului și rezultatele pe termen lung. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe rafinarea modelelor prognostice bazate pe lipide și pe dezvoltarea unor intervenții metabolice țintite pentru optimizare managementului cancerului mamar.

CAPITOLUL 12. DISCUȚII GENERALE

Studiul de față aduce o contribuție semnificativă în domeniul oncologiei mamare realizând o analiză complexă a parametrilor genetico-moleculari și a potențialului predictiv și prognostic al acestora în raport cu terapia neoadjuvantă și răspunsul terapeutic. Totodată permite configurarea și integrarea unor date imagistice și histopatologice cu relevanță majoră pentru tratamentul personalizat al pacienților cu cancer mamar în concordanță cu subtipurile moleculare. Datele obținute sublinează complexitatea procesului decizional terapeutic și necesitatea unei abordări multidimensionale, în contextul tumorale și al diversității de la nivel molecular în ceea ce privește cancerul mamar.

Unul dintre elementele centrale ale analizei este reprezentat de evaluarea expresiei markerilor ki-67 și p53 și analiza potențialului rol al acestora în stratificarea

pacientelor în funcție de agresivitatea tumorală și sensibilitatea la tratamentul sistemic. Statusul mutant al genei p53 a fost identificat în 39% din cazuri, cu o distribuție heterogenă în raport cu subtipurile moleculare. Cel mai important procentaj al mutației p53 a fost înregistrat în cazul subtipului molecular triplu negativ (TNBC), ceea ce este în congruență cu datele din literatură care asociază acest subtip molecular cu o instabilitate genetică crescută. În pofida acestei asocieri, analiza statistică evidențiază faptul că în cazul pacienților TNBC, status mutațional pozitiv (TNBCp53+) nu a influențat rata de răspuns patologic complet (pCR) ($p=0.797$). În mod similar în cadrul subtipurilor luminal (Luminal A și Luminal B) respectiv HER2+, diferențele între statusul mutant și statusul wild-type al p53 nu a exprimat variații semnificative ale răspunsului la NACT ($p=0.325$).

Datele obținute sugerează faptul că în ciuda corelației potențiale între prezența mutației p53 și răspunsul la terapie așa cum menționează unele studii, contextul terapeutic și profilul farmacologic specific al regimului NACT pot modula influența acestui marker. Un singur studiu din literatură a evidențiat faptul că la doze mai mari de ciclofosamidă în cazul mutației p53+ se obține un răspuns terapeutic superior comparativ cu dozele standard, aspect ce subliniază importanța individualizării tratamentului chimioterapic.

O direcție inovatoare în cadrul acestui studiu este legată de analiza profilului lipidic ca factor asociat răspunsului la terapia neoadjuvantă. S-a evidențiat o asocieră semnificativă între nivelurile crescute ale HDL-C înainte de NACT și un răspuns favorabil post-NACT în cazul pacienților ER+ și HER2+. Aceste rezultate sunt susținute de literatura recentă prin studiile publicate de Fanli Qu și colab. în 2022 respectiv Xinru Wang și colab. în 2021, care sugerează faptul că profilul lipidic poate influența micromediul tumoral și că anumite valori ale componentelor profilului lipidic pot fi corelate cu un status inflamator favorabil răspunsului terapeutic.

Un alt aspect semnificativ al studiului nostru a fost evaluarea acurateții metodei de identificare a ganglionului sentinelă (SLN) folosind diverse combinații de trăsori în vederea identificării. Rezultatele indică o rată de identificare (IR) maximală (100%) în cazul utilizării tehnici triple tracer (RI+ICG+MB) comparative cu metodele clasice single tracer respective dual tracer. În plus a fost evidențiat faptul că utilizarea ICG ca traser

unic de identificare sau în variantă combinată a condus la identificarea unui număr mai mare de ganglioni respectiv o rată mai mare de detecție a ganglionilor pozitivi, confirmând concluziile unor alte studii cu profil internațional precum cel al lui Qiu-hui Yang și colab., Kedrzycki și colab. respective Agrawal și colab. În mod absolut remarcabil am identificat o corelație pozitivă între densitatea glandulară (analizată conform clasificării Tabar-Gram) și IR, ceea ce sugerează faptul că structura anatomică a sânului influențează semnificativ rezultatele SLNB. Conform celor evidențiate pe parcursul studiului, pacientele cu densitatea glandulară crescută (Tabar-Gram III-V-densitate de tip fibro-glandular) au prezentat rate superioare de identificare, în timp ce pacientele care au prezentat densitate de tip adipos (Tabar-Gram I-II) au avut o IR mai scăzută, probabil pe fondul dispersiei neuniforme a trăsorului în țesutul adipos.

Studiul nostru a analizat într-o manieră comprehensivă profilul clinic, histopatologic și serologic a unui lot de paciente diagnosticate cu neoplasm mamar care au beneficiat de tratament neoadjuvant (NACT) cu scopul de a identifica factori cu potențial predictiv ai pCR. Rata globală a pCR în cadrul studiului a fost de 25.35%, un procent comparabil cu media raportată în cazul literaturii de specialitate care prezintă o variabilitate cuprinsă între 15-35% în funcție de subtipul tumoral, regimul de tratament și profilul biologic al fiecărui caz.

O contribuție semnificativă a studiului nostru este analiza extinsă a biomarkerilor inflamatori sistemici reprezentați de NLR, PLR, SII, LMR și PNI și evaluarea potențialului lor predictive în ceea ce privește pCR. Valorile pre-terapeutice mai scăzute ale NLR, PLR, SII și LMR s-au asociat semnificativ cu o rată mai mare de pCR, acest lucru evidențiind faptul că un status inflamator sistemic redus poate reprezenta un teren propice din punct de vedere imunologic, favorizând răspunsul la NACT. Astfel prin analiza curbei ROC, s-au identificat valori cut-off relevante pentru acești biomarkeri, iar analiza univariate și multivariate a demonstrat capacitatea lor predictive mai ales în cazul analizei combinate ($p=0.001$).

Analiza influenței factorilor clinico-demografici asupra pCR a evidențiat faptul că deși distribuția între categoriile de vârstă sub și peste 50 ani a prezentat un oarecare echilibru, nu s-a identificat o corelație semnificativ statistică între vârstă și pCR ($p=0.245$). Acest rezultat este în concordanță cu alte studii care sugerează faptul că vârsta

nu reprezintă un predictor independent al răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă, ci mai degrabă un factor asociat cu alte variabile precum statusul hormonal, comorbidități asociate sau subtipul molecular al tumorilor. În ceea ce privește analiza parametrilor tumorali și histopatologici, gradul de diferențiere al tumorilor stratificat conform clasificării Broders, a reprezentat un factor semnificativ asociat cu pCR. Tumorile bine și moderat diferențiate (G1 și G2) au prezentat rate de răspuns complet semnificativ mai mari comparativ cu tumorile slab diferențiate (G3) ($p=0.005$). Aceste rezultate sugerează o posibilă asociere între diferențierea histopatologică și sensibilitatea tumorală la chimioterapie. De asemenea, analiza în funcție de clasificarea TNM a relevat un procent mai mare de pCR în stadiile cT2 comparativ cu cT1 și cT3 ($p=0.004$), sugerând că tumorile intermediare ca și dimensiune răspund mai bine la NACT. Analiza moleculară a loturilor evidențiază o rată crescută de pCR în cazul subtipurilor non-luminale, în special TNBC și HER2+, în concordanță cu studiile publicate în literatură de specialitate. Analiza multivariată a subliniat faptul că subtipurile non-luminale prezintă șanse mai mari de răspuns patologic complet comparativ cu subtipurile luminale ($OR = 1.870$, $p = 0.005$).

CAPITOLUL 13. CONCLUZII GENERALE

1. Din punct de vedere al răspunsului la NACT, 65% dintre paciente au prezentat răspuns favorabil (complet sau parțial), răspuns influențat de factori clinici și biologici precum: dimensiunea tumorală (cT1-T2), tipul de chimioterapie utilizat (Carboplatin vs Antracicline/Taxani), profilul lipidic (HDL-C, LDL-C) precum și expresia markerilor moleculari (Ki-67 și p53). În mod specific, nivelurile crescute ale HDL-C și LDL-C s-au asociat cu un răspuns favorabil la NACT, cu preponderență în cazul ER+ și HER2+ iar dimensiunea tumorală mare a fost un predictor negativ al răspunsului terapeutic în special în cazul TNBC.
2. Evaluarea statusului p53 a evidențiat diferențe semnificative între subtipurile TNBC și non-TNBC, astfel că în cazul TNBC, mutația p53 convențională a fost mai frecventă și s-a corelat cu rată mai mare de răspuns la terapia cu Carboplatin. La polul opus, în cazul subtipurilor non-TNBC statusul p53 nu a fost un factor

semnificativ pentru răspunsul la terapie. Totodată, prezența unui Ki-67 crescut peste 14% semnifică un prognostic neaktiv în raport cu răspunsul la NACT.

3. Profilul lipidic a prezentat modificări semnificative pe parcursul NACT cât și post-NACT, în special creșterea semnificativă a TG și LDL-C post-NACT cu menținerea acestora la 6 luni post-terapie. Modificările profilului lipidic au fost mai semnificative în cazul terapiei cu Carboplatin însă nu am înregistrat diferențe semnificativ statistice intergrup. Analizele multivariate au identificat faptul că dimensiunea tumorală crescută, nivelurile profilului lipidic și statusul p53 pozitiv respectiv valoare Ki-67 crescută pot fi considerați markri predictive utili în evaluarea răspunsului la NACT și stratificarea riscului prognostic în cazul cancerului mamar cu necesitatea integrării absolute a acestora în algoritmul decizional terapeutic.
4. În ceea ce privește biopsia ganglionului sentinela (SLNB) am evidențiat o rată globală de identificare de 91.97%, subliniind eficiența crescută a tehnicilor combinate în special metoda triple tracer (Tc99m+ICG+MB). Metodele single tracer, în special cele bazate pe MB au înregistrat performanțe inferioare raportat la rata de identificare cât și la numărul mediilor de ganglioni excizați. Referitor la caracteristicile clinico-paraclinice ale lotului, s-a înregistrat o predominanță a carcinomului ductal invaziv și a subtipurilor moleculare lumenale, în special Luminal A, având un grading tumoral predominant moderat diferențiat reflectând un profil oncologic compatibil cu protocoalele curente.
5. Densitatea glandulară conform clasificării Tabar-Gram în corelație cu parametrii metabolici și demografici (BMI >30 kg/m² și vârsta >50 ani) a demonstrat o influență semnificativă asupra eficienței ratei de identificare a SLN, sugerând o relație direct între modificările structurale ale țesutului mamar și limitarea drenajului limfatic, fenomen susținut și de literatură de specialitate.
6. Totodată, profilul lipidic nu este doar un epifenomen metabolic secundar terapiei ci deține și o valoare potențial prognostică și predictive. Astfel că nivelurile crescute ale TG și LDL-C s-au corelat în mod repetat cu o evoluție tumorală mai

agresivă și o rată mai mare de recurență respective un interval liber de boală mai redus, în timp ce valorile ridicate ale HDL-C și ale apolipoproteinelor au fost asociate cu o supraviețuire mai bună.

Viitoarele direcții de cercetare sunt legate de:

- În ceea ce privește posibilitățile de cercetare viitoare este legat de statusul mutant al p53 care s-a corelat cu subtipul molecular TNBC și un răspuns diferit la NACT, astfel încât explorarea semnăturii moleculare specifice în cazul TNBCp53+ ar putea contura noi ținte terapeutice personalizate.
- O altă direcție de cercetare ar fi legată de integrarea datelor clinice și imagistice într-un model de predicție validat care să ajute la individualizarea terapeutică.
- Configurarea unui scor predictiv bazat pe imagistica mamografică pentru alegerea optima a traserului în funcție de caracteristicile anatomice ale sânului ar reprezenta un pilon al viitoarelor cercetări.
- O direcție importantă de cercetare este legată de investigarea modului în care markerii inflamatori (NLR, PLR, SII, LMR) influențează direct obținerea pCR și cum pot fi utilizați pentru a prezice succesul terapeutic și nu în ultimul rând conturarea unor trialuri largi pentru evaluarea potențialului terapiilor care modulează răspunsul imun, precum și inhibitorii punctelor de control (PD-1, PD-L1) în combinație cu chimioterapia pentru a eficientiza răspunsul terapeutic.
- Investigarea mecanismelor moleculare implicate în alterarea metabolismului lipidic având ca și obiectiv identificarea căilor metabolice și de semnalizare prin care dislipidemia influențează progresia tumorală și răspunsul terapeutic.

CAPITOLUL 14. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚII INOVATIVE

Teza își propune o analiză integrativă și multidisciplinară a factorilor predictivi și prognostici implicați în răspunsul tumoral la NACT în cancerul mamar, accentul fiind pus pe markerii genetico-moleculari, inflamatori și metabolici. Cercetarea de față se înscrie în panelul actual al dezvoltării terapeutice personalizate fiind fundamentată pe necesitatea

strategiilor terapeutice în funcție de profilul biologic tumoral și caracteristicile sistemice ale pacienților.

Pe parcursul studiului s-a realizat o integrare multidimensională a datelor în cazul cohortei analitice realizându-se o abordare complexă și integrativă, combinând date genetico-moleculare, histopatologice, imagistice și metabolice, fapt mai rar întâlnit în cercetările curente. O contribuție inovativă este reprezentată de stratificarea terapeutică bazată pe un set extins de parametri, având drept membrană bazală caracteristicile moleculare la cancerului mamar respectiv sublinierea interacțiunii dintre factorii clinici, inflamatori și metabolici în decizia terapeutică personalizată.

Unul dintre obiectivele principale ale lucrării este reprezentat de evaluarea expresiei markerilor moleculari ki-67 și p-53 precum și rolul acestora în stratificarea riscului și în predicția răspunsului la terapia neoadjuvantă. Ki-67 s-a dovedit un indicator important fiind crescut într-un procent important de cazuri iar statusul mutant al p53 a fost prezent într-o prevalență semnificativă în cazul subtipului molecular TNBC.

Originalitatea la nivelul cercetării acestor biomarkeri este relevantă prin faptul că studiul investighează nu doar expresia ci și interacțiunea dintre acești biomarkeri și subtipurile moleculare în contextul răspunsului la NACT. Contribuția inovativă din cadrul studiului 1 al tezei doctorale are la bază constatarea faptului că statusul mutant p53 în cazul subtipului TNBC nu influențează semnificativ pCR contrar unor ipostaze din literatura anterioară. Asocierea dintre Ki-67 și răspunsul inflamator sistemic reprezintă o direcție nouă de cercetare privind conexiunea între proliferare celulară de la nivel tumoral și micromediul imun. Analiza profilului lipidic ca biomarker predictiv și prognostic în ceea ce privește răspunsul la terapia neoadjuvantă reprezintă un element de originalitate al tezei iar prin evidențierea corelațiilor pozitive între nivelurile HDL-C crescute și răspunsul favorabil la NACT în cazul ER+ și HER2+ consolidează contribuția semnificativă în cercetare. În mod complementar modificările post-NACT ale valorilor TG și LDL-C s-au asociat cu o evoluție nefavorabilă aceste constatări fiind în concordanță cu ipoteza conform căreia dislipidemia poate influența micromediul tumoral și implicit eficacitatea terapiei.

O altă problemă abordată pe parcursul tezei este legată de tehnica de identificare a ganglionului sentinela iar analiza impactului densității glandulare (conform clasificării Tabar-Gram) asupra ratei de identificare a SLN este o observație clinică rară și valoroasă. Utilizarea unui abord cu trei trăsori (Tc99m, ICG și MB) în vederea identificării SLN a oferit o rată de identificare de 100%, net superioară metodelor cu mono trasor sau metoda duală. De asemenea, densitatea glandulară a influențat semnificativ performanța tehnicii, astfel că paciențele cu densitatea fibroglandulară prezentând o probabilitate crescută de identificare a SLN iar propunerea unei adaptări personalizate de realizare a SLNB în funcție de densitatea sânului reprezintă un desiderat important.

Integrarea biomarkerilor inflamatori sistemici ca și potențial predictor ai răspunsului tumoral la NACT este un concept nou și aduce o perspectivă imunologică asupra personalizării terapeutice. O contribuție importantă, inovativă a lucrării este legată de stabilirea unor valori cut-off a acestor biomarkeri inflamatori în raport cu pCR. Componenta micromediului inflamator a fost analizată prin determinarea NLR, PLR, LMR, SII, PNI în concordanță cu momentul terapeutic, valorile scăzute ale acestor indicatori anterior inițierii NACT s-au asociat cu rate crescute de pCR, sugerând faptul că modularea componentei inflamatorii și o fază de platou imunologic poate facilita răspunsul terapeutic. Analiza ROC a permis determinarea unor praguri semnificative statistic, validând utilitatea clinică a acestor markeri.

În concluzie, rezultatele acestei teze de cercetare prezintă o contribuție semnificativă în configurarea unei conduite terapeutice personalizate, bazată pe integrarea unor noi markeri moleculari, metabolici și inflamatori în algoritmul de decizie în cazul pacienților cu cancer mamar. Prin aceste contribuții se reflectă necesitatea unei abordări integrative și o individualizare a tratamentului oncologic în vederea modulării răspunsului tumoral și îmbunătățirea calității vieții pacientelor diagnosticate cu cancer mamar.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541–57.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35.
4. Crocetto F, Pandolfo SD, Aveta A, Martino R, Trama F, Caputo VF, et al. A comparative study of the triglycerides/HDL ratio and pseudocholinesterase levels in patients with bladder cancer. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):431.
5. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Apr 10, 2025. Breast Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. [[PubMed](#)].
6. Arpino G, De Angelis C, Buono G, Colao A, Giuliano M, Malgieri S, et al. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy. *Breast cancer research and treatment.* 2015; 154(1):127–32. Epub 2015/10/02. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3586-x> PMID: 26424165; PubMed Central PMCID: PMC4621696.
7. Rzymowska J. Effect of cytotoxic chemotherapy on serum lipid levels in breast cancer patients. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology.* 1999; 67(3):129–32. Epub 1999/07/08. <https://doi.org/10.1159/000028062> PMID: 10394133.
8. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation.* 2004; 110(17):2678–86. Epub 2004/10/20. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145615.33955.83> PMID: 15492305.

9. Shenoy C, Klem I, Crowley AL, Patel MR, Winchester MA, Owusu C, et al. Cardiovascular complications of breast cancer therapy in older adults. *The oncologist*. 2011; 16(8):1138–43. Epub 2011/07/09. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0348> PMID: 21737575; PubMed Central PMCID: PMC3228150.
10. Refsum H, Ueland PM, Kvennslund S. Acute and long-term effects of high-dose methotrexate treatment on homocysteine in plasma and urine. *Cancer research*. 1986; 46(10):5385–91. Epub 1986/10/01. PMID: 3756888.
11. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer research*. 1991; 51 (3):828–35. Epub 1991/02/01. PMID: 1988122.
12. Portnow LH, Georgian-Smith D, Haider I et al (2022) Persistent inter-observer variability of breast density assessment using BI-RADS® 5th edition guidelines. *Clin Imaging* 83:21–27. 10.1016/j.clinimag.2021.11.034
13. Han Y, Moore JX, Colditz GA, Toriola AT (2022) Family history of breast cancer and mammographic breast density in premenopausal women. *JAMA Network Open* 5:e2148983. 10.1001/jamanetworkopen.2021.48983
14. Seely JM, Peddle SE, Yang H et al (2022) Breast density and risk of interval cancers: the effect of annual versus biennial screening mammography policies in Canada. *Can Assoc Radiol J* 73:90–100. 10.1177/08465371211027958
15. Xu P, Yang M, Liu Y, Li YP, Zhang H, Shao GR. Breast non-mass-like lesions on contrast-enhanced ultrasonography: Feature analysis, breast image reporting and data system classification assessment. *World J Clin Cases*. 2020 Feb 26;8(4):700-712.
16. Feier CVI, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C. Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 15;25(8):4346. doi: 10.3390/ijms25084346. PMID: 38673931; PMCID: PMC11050669.
17. Ismail HM, Pretty CG, Signal MK, Haggars M, Chase JG. Attributes, Performance, and Gaps in Current & Emerging Breast Cancer Screening Technologies. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(2):122-131.

18. Gradishar W, Moran MS, Abraham J et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Published online 2024. doi:10.6004/jnccn.2024.0035.
19. Fu J, Wu L, Wu L, Jiang M, Li D, Jiang T, Fu W, Wang L, Du J. Real-world impact of non-breast cancer-specific death on overall survival in resectable breast cancer. *Cancer*. Published online 2017. doi:10.1002/cncr.30617.
20. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535.
21. Santana M, Sawada MI, Junior DRS, Giacaglia MB, Reis M, Xavier J, Côrrea-Giannella M, Soriano FG, Gebrim L, Ronsein G, Passarelli M. Proteomic Profiling of HDL in Newly Diagnosed Breast Cancer Based on Tumor Molecular Classification and Clinical Stage of Disease. *Cells*. Published online 2024. doi:10.3390/cells13161327.
22. Finkelman BS, Putt ME, Wang T, Wang L, Narayan HK, Domchek SM, DeMichele A, Fox K, Matro JM, Shah PD, Clark AS, Bradbury AR, Narayan V, Carver JR, Tang WHW, Ky B. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. Published online 2017. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.019.
23. Li X, Wenes M, Romero P, Huang SCC, Fendt SM, Ho PC. Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. Published online 2019. doi:10.1038/s41571-019-0203-7.
24. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SJ, Lipson SF, Elias PM, Ellison PT, Thune I. Metabolic and Hormonal Profiles: HDL Cholesterol as a Plausible Biomarker of Breast Cancer Risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Published online 2005.
25. Baroni S, Scribano D, Zuppi C, Pagano L, Leone G, Giardina B. Prognostic Relevance of Lipoprotein Cholesterol Levels in Acute Lymphocytic and Nonlymphocytic Leukemia. *Acta Haematol*. Published online 1996. doi:10.1159/000203710.

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Faur, I.F.**; Dobrescu, A.; Clim, I.A.; Pasca, P.; Prodan-Barbulescu, C.; Tarta, C.; Neamtu, A.-A.; Brebu, D.; Neamtu, C.; Rosu, M.; et al. The Predictive Role of Serum Lipid Levels, p53 and ki-67, According to Molecular Subtypes in Breast Cancer: A Randomized Clinical Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 3911. <https://doi.org/10.3390/ijms25073911> IF= 4.9.
2. **Faur, I.F.**; Dobrescu, A.; Clim, I.A.; Pasca, P.; Prodan-Barbulescu, C.; Tarta, C.; Neamtu, C.; Isaic, A.; Brebu, D.; Braicu, V.; et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Using Different Types of Tracers According to Molecular Subtypes and Breast Density—A Randomized Clinical Study. *Diagnostics* **2024**, *14*, 2439. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14212439> IF= 3.0.
3. **Faur, I.F.**; Dobrescu, A.; Clim, I.A.; Pasca, P.; Burta, C.; Tarta, C.; Brebu, D.; Neamtu, A.-A.; Braicu, V.; Duta, C.; et al. Prognostic Significance of Peripheral Blood Parameters as Predictor of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 2541. <https://doi.org/10.3390/ijms26062541> IF= 4.9.
4. **Faur, I.F.**; Dobrescu, A.; Clim, I.A.; Pasca, P.; Burta, C.; Marian, M.; Brebu, D.; Neamtu, A.-A.; Braicu, V.; Tamas, T.; et al. Lipid Metabolism and Breast Cancer: A Narrative Review of the Prognostic Implications and Chemotherapy-Induced Dyslipidemia. *Life* **2025**, *15*, 689. <https://doi.org/10.3390/life15050689> IF= 3.2.