

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL
Medicină**

*Tratamentul complex și Managementul cancerului de sân
complicat cu metastaze osoase*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV. DR. OPRESCU SORIN MIRCEA

Student-doctorand:

DR.TUTOVANU ANDREI COSTIN

2020

CUPRINS	Pag.
Lista tabelor.....	4
Lista figurilor.....	6
Lista cu lucrările științifice publicate.....	9
Lista abrevierilor.....	10
Lista anexelor.....	13
Cuvânt înainte.....	14
1. Introducere.....	15
2. Partea generală.....	18
2.1 Anatomia glandei mamare.....	18
2.2 Calitatea vieții pacientului diagnosticat cu cancer mamar complicat cu metastaze osoase.....	21
2.3 Incidența cancerului mamar.....	21
2.4 Factori de risc.....	22
2.5 Depistarea precoce a cancerului mamar prin utilizarea testelor de screening.....	25
2.6 Tipuri de metastaze osoase apărute în cancerul mamar.....	27
2.7 Mecanismele și procesul de metastazare la nivel osos.....	26
2.8 Metode fiabile de prevenire a metastazării cancerului mamar la nivel osos.....	31
2.9 Istoria naturală a cancerului mamar.....	31
2.10 Histopatologia.....	32
2.10.1 Cancerului mamar.....	32
2.10.2 Metastazelor osoase.....	35
2.11 Biomarkeri moleculari de predicție ai cancerului mamar.....	37
2.11.1 Receptorii pentru estrogen și progesteron (ER ȘI PR).....	38
2.11.2 HER2/ERbB2.....	38

2.11.3	Ki 67.....	40
2.11.4	CA 15-3 ȘI CEA.....	41
2.11.5	CA 125.....	41
2.11.6	CA 19.9.....	42
3.	Metode de diagnostic, diagnostic diferențial, tratament.....	43
3.1	Metode de diagnostic.....	43
3.1.1	Tumori mamare.....	43
3.1.2	Metastaze osoase.....	48
3.2	Diagnostic diferențial.....	54
3.2.1	Diagnostic diferențial al cancerului mamar.....	54
3.2.2	Diagnostic diferențial al metastazelor osoase.....	57
3.3	Tratament utilizat.....	57
3.3.1	Cancer mamar.....	57
3.3.2	Metastazelor osoase.....	68
4.	Partea specială.....	84
4.1	Motivația studiului.....	84
4.2	Organizarea cercetării.....	84
4.2.1	Scopul studiului.....	84
4.2.2	Tipul cercetării.....	85
4.3	Obiective.....	86
5.	Eșantioanele de subiecți în vederea cercetării.....	89
5.1	Criterii de includere al pacienților în cadrul studiului.....	89
5.2	Criterii de excludere al pacienților în cadrul studiului.....	89
6.	Materiale și metode.....	97
6.1	Managementul de diagnostic și tratament al cancerului mamar complicat cu metastaze osoase.....	97

6.2 Studiul utilizării detecției metastazelor osoase prin dozarea fostatazei alcaline cu markerii tumorali (CA 15-3, CEA).....	108
6.3 Studiul utilizării detecției spectrofotometrice a fostatazei alcaline, respectiv prin electrochemiluminiscență (ECLIA) a markerilor tumorali.....	109
6.4 Implicații clinice ale determinării metastazelor osoase prin dozarea markerilor tumorali și ale fosfatazei alcaline.....	110
7. Metode statistice de cercetare utilizate.....	113
7.1 Premisele cercetării.....	113
7.2 Statistici descriptive.....	115
7.3 Analiza seriilor de variație.....	116
8. Rezultatele obținute în cadrul studiului.....	117
8.1 Parametri clinici și epidemiologici.....	117
8.2 Metode de screening folosite în vederea detectării tumorii mamar.....	121
8.3 Testarea oncogenetică brca1 și brca2.....	123
8.4 Localizarea metastazelor osoase pe segmente topografice.....	124
8.5 Tipuri de metastaze osoase.....	126
8.6 Tratamentul ortopedic chirurgical.....	127
8.7 Analiza inferențială pentru momentul apariției metastazele osoase	128
8.8 Analiza kaplan-meier pentru supraviețuirea globală (overall survival os).....	155
8.9 Analiza kaplan-meier pentru supraviețuirea post metastaze osoase (SPM).....	179
8.10 Discuții.....	182
8.11 Prezentare cazuri clinice.....	202
9. Concluzii și contribuții personale.....	207
Bibliografie.....	213
Anexe.....	245

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **A.C.Tutovanu**, G.Drăghici, S.M.Oprescu”Current morphological and immunohistochemical features of male breast cancer,”*Journal of Surgical Science*, vol.6, pp.61-64, Apr-June.2019. (BDI)
(<http://www.journalofsurgicalsciences.com/index.php/jss/article/view/270>)
2. **A.C.Tutovanu**, G.Drăghici, S.M.Oprescu, “Male breast cancer – current diagnostic approaches,” *Romanian Journal of Clinical Research*, vol 2,no.1, pp.30-36, Jan-June.2019. (BDI)
(<http://www.rjcronline.com/index.php/rjcr/article/view/13>)
3. **A.C.Tutovanu**, G.Radu, S.M.Oprescu, “Descriptive analysis of primary breast tumors characteristics in patients with bone metastasis,” *Romanian Journal of Clinical Research*, vol2, no.2 pp.65-68, Jul-Dec.2019. (BDI)
(<http://www.rjcronline.com/index.php/rjcr/article/view/34>)

Lista abrevierilor

BRCA1 - Gena cancerului mamar 1 (Breast Cancer 1 Gene)
BRCA2 – Gena cancerului mamar 2 (Breast Cancer 2 Gene)
CA 15-3 - Antigen carbohidrat 15-3
CA 19-9 - Antigen carbohidrat 19.9
CA 125 - Antigen carbohidrat 125
CEA - Antigen carcinoembrionic
COX1 – Ciclooxygenaza 1
COX2 – Ciclooxygenaza 2
CT - Computer tomograf
ER - Receptor de estrogen
FA - Fosfataza alcalină
Gy- Gray
HBI- Radioterapie la nivelul unei jumătăți de corp (half body)
HER2(ErbB2) - Factorul receptorului de creștere 2
IOB - Institutul Oncologic București
Ki67- Marker de proliferare celulară
OS - Supraviețuire Globală
PET - Tomografie cu emisie de pozitroni
PR - Receptor de progesteron
PTHrp - Peptida legată a hormonului paratiroidian
Q25 - Cuartila 25
Q50 - Cuartila 50

Q75 - Cuartila 75

RANKL - Receptorul de activare al factorului nuclear kappa β ligand

RMN - Rezonanță magnetică nucleară

SPECT - Tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni

SPM - Supraviețuire post metastaze osoase

Tc-99m- Technetiu-99m

TGF- β - Factorul de transformare al creșterii β

1. INTRODUCERE

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă neoplazie diagnosticată a sexului feminin, de la nivel mondial.[1] Conform Organizației Mondiale a Sănătății, în fiecare an sunt afectate aproximativ 2.1 milioane de femei, totodată cancerul mamar reprezintă principala cauză de deces în rândul femeilor diagnosticate cu o boală neoplazică. Se estimează că, pe parcursul anului 2018 un număr de aproximativ 627.000 de reprezentate ale sexului feminin au decedat (15% din totalul deceselor înregistrate, în urma unei boli neoplazice apărute la sexul feminin). Prevalența la 5 ani în anul 2018 a fost estimată la aproximativ 6.875.099 de cazuri (un număr de 181.8 de supraviețuitoare la un total de 100.000 de femei). Riscul de apariție a cancerului mamar la femeile sub 75 de ani a fost de aproximativ 5.03%. [2]

La bărbați, cancerul mamar reprezintă doar 1% din totalitatea cazurilor de cancer de sân diagnosticate în fiecare an, la nivel mondial.[3]

Conform studiului Globocan 2018, în România la sexul feminin au fost raportate aproximativ 9.629 de noi cazuri diagnosticate (25.1% din totalul cazurile neoplazice apărute), respectiv 3.378 de cazuri de deces.[4]

Pe parcursul ultimilor 10 ani s-au înregistrat progrese remarcabile în profilaxia, diagnosticarea și mai ales în managementul cancerului mamar.[5] Apariția diseminării la distanță a celulelor neoplazice mamare, reprezintă principala cauză de deces în rândul pacientelor diagnosticate cu cancer mamar. Cel mai frecvent situs, unde celulele neoplazice mamare diseminează este osul, astfel rata de supraviețuire la 5 ani a pacientelor va scădea.[6] Între 65-75% dintre pacienții diagnosticați cu un cancer mamar metastazat, prezintă cel puțin o metastază osoasă.[7]

Metastazele osoase apărute sunt de cele mai multe ori de de tip osteolitic, determinând o creștere a morbidității, din cauza modificărilor apărute la nivelul osos, incluzând apariția durerii, a fracturilor pe os patologic, a compresiunii nervilor și a măduvei spinării respectiv a

¹ R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, "Cancer statistics," *CA Cancer J. Clin.*, pp.7–30, Jan.2018.

² WHO: Geneva, Switzerland. Breast cancer. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>

³ R.M.Ferzoco, Kh.J.Ruddy, "Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: improving outcomes," *Breast Cancer (Dove Med Press)*, pp. 371–379, Nov. 2015.

⁴ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>

⁵ H.R. Harris, L. Bergkvist, A. Wolk, "Adherence to the world cancer research fund/ american institute for cancer research recommendations and breast cancer risk," *Int. J. Cancer*, pp.2657-2664, Nov. 2016.

⁶ B. Lim, G.N. Hortobagyi, "Current challenges of metastatic breast cancer," *Cancer Metastasis Rev.*, pp.495-514, Apr. 2016.

⁷ R.E. Coleman, "Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity," *Clin Cancer Res.*, pp. 6243-6249s, Dec. 2006.

dereglărilor apărute la nivelul homeostazei calciului și a fosfatului, cu apariția hipercalcemiei.[8]

Tratamentul metastazelor osoase implică în mod ideal o echipă formată din medic oncolog, medic radioterapeut, chirurg ortoped și kinezoterapeut. Tratamentul este în general de tip paleativ, având rolul de a reduce simptomatologia, de a se îmbunătăți calitatea vieții și mai ales de a se încerca prelungirea supraviețuirii pacientului.[9]

În acest context, se impune depistarea tumorilor mamare într-un stadiu incipient, dezvoltarea unor tratamente medico-chirurgicale, atât pentru cancerul mamar primar cât și pentru metastazele osoase apărute.

S-a realizat o cercetare a factorilor de risc și a antecedentelor heredocolaterale de natură neoplazică și a asocierilor dintre acestea, pentru apariția cancerului mamar, în cadrul lotului de paciente introdus.

S-a urmărit corelația dintre statutul hormonal (premenopauză/postmenopauză) al pacientelor introduse în cadrul studiului și apariția metastazelor osoase. Totodată s-a realizat o cercetare comparativă, între valoarea markerilor tumorali (CA 15-3 și CEA), respectiv a fosfatazei alcaline dozate și apariția metastazelor osoase.

S-au realizat analize, atât pentru a se putea determina media și mediana perioadei de timp, în care au apărut metastazele osoase, cât și pentru supraviețuirea totală, în funcție de subtipul neoplazic, grading-ul tumorii mamare, respectiv pentru supraviețuirea post metastaze osoase, în funcție de valoarea fosfatazei alcaline dozate, în cadrul lotului de paciente studiat. Efectul rezultat (dintre valoarea fosfatazei alcaline dozate și supraviețuire) având semnificație statistică.

S-au analizat tipurile de tratament chirurgical ortopedic aplicat în scop curativ sau paleativ, pacientelor din cadrul lotului introdus.

Cu toate că, practica medicală curentă impune un management complex, pentru cancerule mamare complicate cu metastaze osoase, în multe spitale din România acest aspect este deficitar. Puținele studii de specialitate, de la nivel european și mai ales din România, care dezbat întreg management-ul (metode de screening și tratament) cancerului mamar complicat

⁸ M.L. Svendsen, H. Gammelager, C. Svaerke, et al, "Hospital visits among women with skeletal-related events secondary to breast cancer and bone metastases: a nationwide population-based cohort study in Denmark," *Clin. Epidemiol*, pp.97-103, May. 2013.

⁹ M.S. Aapro, R.E. Coleman, "Bone health management in patients with breast cancer: current standards and emerging strategies," *Breast*, pp. 8-19, Feb.2012.

cu metastaze osoase, pe loturi mari de paciente, constituie un raționament puternic, pentru demararea acestui studiu doctoral.

Subiectul ales este de interes pentru următoarele specialități medicale, precum: chirurgie generală, ortopedie-traumatologie, anatomie patologică și oncologie medicală.

Acest studiu are aprobarea Institutului Oncologic București privind prelucrarea datelor, cu caracter personal, ale pacienților studiați (foile de observație), totodată a obținut avizul comisiei de etică a institutului, astfel studiul nostru respectă standardele etice din Declarația de la Helsinki din 1964, revizuită în 2000, precum și legislația națională.

Această teză de doctorat este structurată pe mai multe capitole astfel:

2. PARTEA GENERALĂ

Conține date din literatura de specialitate, privind anatomia glandei mamare, astfel fiind descrise: structura glandei mamare, vascularizația arterierală, drenajul venos și drenajul limfatic.

În cadrul acestui capitol este descrisă calitatea vieții pacientului diagnosticat cu cancer mamar complicat cu metastaze osoase, acesta fiind mai ales afectat din punct de vedere psihic și emoțional. Îmbunătățirea calității vieții pacientului neoplazic, reprezintă principalul obiectiv al echipei medicale pluridisciplinare, care se ocupă de pacientul neoplazic mamar, prin elaborarea celui mai bun plan multidisciplinar de îngrijire și tratament personalizat[10].

Este descrisă incidența și prevalența, de la nivel European. în anul 2018, a cancerului mamar.

Sunt trecuți în revistă principalii factori de risc responsabili de apariția, a unor forme de cancer mamar atât în cazul sexului feminin, cât și în al celui masculin, respectiv sunt analizate principalele teste de screening (mamografia, examenul clinic mamar, rezonanța magnetică, ecografia mamară) folosite în vederea depistării precoce a cancerului mamar.

Se prezintă din literatura de specialitate principalele tipurile de metastaze osoase apărute în cancerul mamar (de tip osteolitic, osteoblastic și mixt), precum principalele mecanisme și procese de metastazare (limfatică și sanguină) ale celulelor tumorale mamare la nivel osos.

¹⁰ Mr. Ataollahi, J. Sharifi, Mr. Paknahad, A. Paknahad, "Breast cancer and associated factors: a review," *J Med Life*, pp.6-11, Aug.2015.

Sunt descrise principalele metode de prevenire ale metastazării cancerului mamar, regăsite în articolele de specialitate, de la nivel osos, prin utilizarea bifosfonaților cu conținut de nitrogen, respectiv al antagoniștilor receptorului TGF- β , PTHrP, RANKL și al inhibitorilor de la nivelul catepsinei K.

Este prezentată istoria naturală a cancerului mamar cu manifestări clinice, complicat cu metastaze osoase, respectiv principalele categorii histopatologice ale cancerului mamar (non invazive, invazive și ale altor tipuri de cancere mamare, mai puțin întâlnite) și ale metastazelor osoase (osteolitice, osteoblastice și mixte).

Sunt expuși principalii biomarkeri moleculari de predicție ai cancerului mamar descriși în articolele de specialitate, prin intermediul receptorilor de estrogen și progesteron, al HER2/ERbB2, al Ki67, al antigenelor carbohidrate (CA 15-3, CA 125, CA 19-9) și al antigenului carcinoembrionar (CEA).

3. METODE DE DIAGNOSTIC, DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL, TRATAMENT

În cadrul acestui capitol se prezintă în detaliu principalele metode de diagnostic al tumorilor mamare (examen clinic, mamografia, ecografia mamară, sonoelastografia, rezonanță magnetică nucleară și metodele de biopsie ale glandei mamare), respectiv al metastazelor osoase (radiografia, scintigrafia osoasă, rezonanța magnetică, computer tomograf, SPECT/CT, PET/CT, test HER2 neu și metodele de biopsie de la nivel osos) regăsite în articolele de specialitate.

Se realizează diagnosticul diferențial al cancerului mamar cu afecțiuni de natură benignă (fibroadenomul, chistul de sân, papilomul intraductal, mastoza fibrochistică, necroza grăsoasă, abcesul mamar), inflamatorie (mastita carcinomatoasă) sau cu procese de natură malignă metastazate la nivelul glandei mamare (sarcomul, limfomul, boala Paget și tumora Phyllodes)[11], al metastazelor osteolitice cu tumori osoase maligne (osteosarcomul, fibrosacomul, condrosarcomul, sarcomul Ewing și limfomul non-Hodgkin, mielomul multiplu) sau cu tumori benigne (hemangiomul, lipomul, chistul osos, condromul, granulomul eozinofilic, osteomul osteoid, tumora cu celule gigante, fibromul osos neosifiant,

¹¹ Z. Bao-Ning, C. Xu-Chen, C. Jia-Yi, et al, "Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer," *Gland Surg.* pp.39-61, May.2012.

osteoblastomul), respectiv al metastazelor osoase osteoblastice cu tumori osoase maligne (osteosarcomul, osteosarcomul parosteal, condrosarcomul) sau cu tumori benigne (osteochondromul, condroblastomul, infarctul osos, displazia fibroasă, boala Paget)[12].

Se prezintă principalele metode de tratament utilizate și descrise în cadrul articolelor de specialitate pentru cancerul mamar: chirurgical (mastectomia totală, mastectomia radical modificată Madden, mastectomia radicală Halsted, metodele chirurgicale de conservare ale sânului, de tipul lumpectomie, cvadrantectomie, mastectomie parțială sau mastectomie segmentară, metodele chirurgicale de reconstrucție mamară cu implant mamar, cu transfer de grăsime autologă, cu lambouri musculare, metodele chirurgicale de reconstrucție de la nivel mamelonar și areolar), radioterapia (doza standart 50 Gy împărțită în 25 de fracții)[13], chimioterapia (combinații ale medicamentelor citostatice doxorubicină, ciclofosamidă, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, capecitabină, gemcitabină, vinorelbină, albumină legată), hormonoterapia (tamoxifen, fulvestrant, trastuzumab, bevacizumab, inhibitorii de aromatază exemestan, letrozol și anastrozol, palbociclib, hormonul de eliberare al hormonului luteinizant).

Se prezintă principalele metode de tratament utilizate și descrise în cadrul articolelor de specialitate pentru metastazele osoase: Bifosfonații (clodronatul, acidul zolendronic, împiedică apariția metastazelor osteolitice, prin inducerea apoptozei osteoclastice, au rol în atenuarea durerii și în creșterea rezistenței osoase)[14], Denosumab (anticorp monoclonal uman care inhibă RANKL, împiedicând dezvoltarea osteoclastelor)[15], radioterapia (locală cu o doză de 8 Gy de iradiere, și de tip half body HBI cu o doză de 6 Gy la nivelul jumătății superioare corp, respectiv de 8 Gy la nivelul jumătății inferioare corp)[16,17], terapia radionuclidică (cu emisia alfa radium-223 sau 186 Rhenium-hydroxyethylidene diphosphonate, cu efect paliativ pentru ameliorarea durerilor osoase)[18,19], antialgice (nesteroidiene de forma COX1 și COX2, opioide morfină, hidromorfonă, buprenorfină sau oxicononă, corticosteroidiene dexametazona, prednison, metilprednisolon), chirurgical (rezecție și reconstrucție protetică, respectiv osteosinteză preventivă sau curativă) în funcție de zona osoasă afectată[20].

¹² I. Popescu, C. Ciuce, "Tratat de chirurgie," *Editura Academiei Române*, pp.634-647, Feb.2012.

¹³ T.J. Whelan, J.P. Pignol, M.N. Levine, J.A. Julian, "Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer," *N Engl J Med*, pp.513-520, Feb.2010.

¹⁴ I. Holen, R.E. Coleman, "Bisphosphonates as treatment of bone metastases," *Curr Pharm Des*, pp.1262-1271, Nov.2010.

¹⁵ G. Steger, R. Bartsch, "Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion," *Ther Adv Med Oncol*, pp.233-243, Sep.2011.

¹⁶ M. Shuja, A.A. Elghazaly, A. Iqbal, R. Mohamed, "Efficacy of 8 Gy Single Fraction Palliative Radiation Therapy in Painful Bone Metastases: A Single Institution Experience," *Cureus*, pp.2036-2038, Jan.2018.

¹⁷ L. Miszczyk, A. Tukiendorf, A. Gaborek, J. Wydmanski, "An evaluation of half-body irradiation in the treatment of widespread, painful metastatic bone disease," *Tumori*, pp.813-821, Jun.2009.

¹⁸ C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, et al, "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer," *N Engl J Med*, pp. 213-223, Jul.2013.

¹⁹ K. Liepe, "188Re-HEDP therapy in the therapy of painful bone metastases World journal of nuclear medicine," *World journal of nuclear medicine*, pp.133-138, Jul-Sep.2018.

²⁰ M. Steensma, P.J. Boland, C.D. Morris, et al, "Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures," *Clin Orthop Relat Res*, pp.920-926, Mar.2012.

4. PARTEA SPECIALĂ

Motivația studiului

Impactul metodelor diagnostice și terapeutice în managementul cancerului mamar complicat cu metastaze osoase constituie motivația prezentului studiu.

Metastazele osoase apărute la un bolnav cu cancer mamar reprezintă un scenariu clinic dificil de tratat, din cauza riscului de apariție al fracturilor pe os patologic, complicate cu tulburări neurologice (în cazul celor apărute la nivelul coloanei vertebrale), al durerii, respectiv al diminuării atât a calității cât și a speranței de viață. Cancerul mamar complicat cu metastaze osoase, conform studiilor de specialitate este asociat cu rate de supraviețuire, la 3 și 5 ani de aproximativ 35 și respectiv 26%.^[21,22] Trebuie de menționat faptul că, supraviețuirea în cazul acestor pacienți, cu metastaze osoase, este de mai lungă durată, decât a celor diagnosticați cu metastaze la nivelul creierului, ficatului sau a plămânului.^[23]

Scopul studiului

Se evidențiază din titlul tezei de doctorat, astfel în vederea săvârșirii acestor scopuri, am stabilit obiectivele următoare:

- O sinteză a studiilor științifice publicate național și internațional, în scopul stabilirii nivelului actual de informații privind tema de cercetare.
- O stabilire a criteriilor de includere (statutul de pre/postmenopauză, diagnosticul histopatologic, apariția metastazelor osoase la o perioadă de cel puțin 6 luni de la diagnosticarea primară a cancerului mamar) a pacientelor în cadrul acestui studiu.
- O cercetare a factorilor de risc și a antecedentelor heredocolaterale de natură neoplazică, respectiv a relațiilor și a asocierilor dintre acestea.
- O corelație între statusul hormonal (premenopauză/postmenopauză) al pacientelor diagnosticate cu cancer mamar și apariția metastazelor osoase.
- O cercetare comparativă între valoarea markerilor tumorali (CA 15-3 și CEA), respectiv a fosfatazei alcaline dozate și apariția metastazelor osoase.

²¹ S.Walters, C.Maringe, J.Butler, B.Rachet, et al., Group T.I.M.W. Breast Cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population-based study. *Br. J. Cancer*. pp. 1195–1208, Feb.2013.

²² N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Table 4.13: Cancer of the female breast (invasive) 5-year relative and period survival by race, diagnosis, year, age and stage at diagnosis, Apr.2015.

²³ B. Yücel, S. Bahar, T. Kaçan, M.M. Seker, "Importance of metastasis site in survival of patients with breast cancer," *Austin J. Med. Oncol.*, pp.2-7, Feb.2014.

- O corelație între tratamentele administrate (chimioterapie, hormonoterapie, radioterapie), subtipul molecular al tumorii mamare și durata de apariție a metastazelor osoase.
- Stabilirea perioadei de supraviețuire, a pacienților cu cancer mamar, post apariția metastazelor osoase.
- O cercetare a supraviețuirii globale, evenimentul de interes fiind apariția decesului, în cadrul lotului de pacienți inclus, indiferent de cauză, conform definițiilor oncologice.
- Implicarea tehnicilor de natură chirurgicală ortopedică, în scop de tratament curativ/paliativ.
- Rezultatele cercetării.

5. EȘANTIOANELE DE SUBIECȚI ÎN VEDEREA CERCETĂRII

În acest studiu au fost incluși un număr de 70 de pacienți, dintre care 67 de sex feminin, respectiv 3 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 24 și 79 de ani, care au metastazat la nivel osos, după o anumită perioadă de timp (6 luni), de la diagnosticul carcinomului mamar. Cele 3 cazuri de bărbați cu cancer mamar metastazat la nivel osos, datorită rarității și prognosticului prost al acestora, vor fi prezentați separat, sub forma unor cazuri clinice.

Criterii de includere al pacienților în cadrul studiului:

- a) Statusul hormonal cunoscut de pre/postmenopauză al pacienților, la momentul diagnosticării carcinomului mamar.
- b) Paciente care au prezentat factori de risc pentru apariția carcinomului mamar.
- c) Paciente diagnosticate histopatologic, cu carcinom mamar ductal sau lobular.
- d) Paciente cu ganglioni limfatici axilari implicați neoplazic.
- e) Paciente la care apariția metastazelor osoase s-a produs la cel puțin 6 luni, de la diagnosticarea carcinomului mamar.
- f) Paciente cu valori mari ale markerului tumoral CA 15-3, la momentul diagnosticării metastazelor osoase.
- g) Paciente la care s-a dozat nivelul de fosfatază alcalină, la momentul diagnosticării metastazelor osoase.

Criteria de excludere al pacientelor în cadrul studiului:

- a) Paciente diagnosticate histopatologic, cu cancere mamare mai puțin întâlnite (angiosarcom, boala Paget a sânului, carcinom cribriform).
- b) Paciente la care, subtipul molecular al carcinomului mamar nu este cunoscut.
- c) Paciente care, după diagnosticarea carcinomului mamar în cadrul IOB, și-au continuat tratamentul, în cadrul altor clinici oncologice teritoriale.
- d) Paciente cunoscute cu carcinom ovarian, în antecedentele personale patologice.
- e) Paciente cu carcinom mamar metastazat osos, la care datele privind protocolul operator ortopedic, nu au fost accesibile.
- f) Paciente cu carcinom mamar metastazat osos, la care datele privind statusul post operator al metastazelor osoase, nu s-au regăsit în foile de observație.
- g) Paciente cu carcinom mamar aflate în studii clinice, la care s-au administrat tratamente experimentale.

Pentru toți pacienții incluși în acest studiu au fost înregistrate date epidemiologice (vârsta, mediul de proveniență și stadiul de menopauză la momentul diagnosticării cancerului mamar), anamnestice (antecedente personale patologice și respectiv cele heredocolaterale), tipuri de investigații folosite în vederea diagnosticării cancerului mamar și a metastazelor osoase, dozare de markeri tumorali (CA 15-3, CEA) și a fosfatazei alcaline, analize pentru identificarea profilului imunohistochimic al cancerului mamar, tipuri de tratamente non/chirurgicale și radiologice folosite în scop paliativ/curativ pentru cancerul mamar complicat cu metastaze osoase.

În vederea analizei și cercetării datelor s-a realizat o bază de date în Open Office, versiunea 4.1.7, Copyright (C) 2019 Apache Licence, version 2.0.[24] Pentru analiza statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.[25] Pe langa pachetele standard, au mai fost folosite urmatoarele pachete: **interval**, (Michael P. Fay, Pamela A. Shaw (2010). Exact and Asymptotic Weighted Logrank Tests for Interval Censored Data: The interval R Package. Journal of Statistical Software) [26], **survival**: (Therneau T (2015). *A Package for Survival Analysis in S*. version 2.38), **survminer**: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.3.[27]

²⁴ <https://www.openoffice.org/license.html>

²⁵ <https://www.R-project.org>

²⁶ <http://www.jstatsoft.org/v36/i02/>

²⁷ <https://CRAN.R-project.org>

6. MATERIALE ȘI METODE

Diagnosticul cancerului mamar s-a stabilit cu ajutorul următoarelor metode clinice și paraclinice:

- a) autoexaminarea glandei mamare sau examinarea acesteia împreună cu ariile ganglionare axilare de către medicul specialist, prin care se diagnostichează una sau mai multe formațiuni de natură tumorală la nivelul glandei mamare, istoric personal și/sau familial de boală neoplazică mamară.
- b) investigații imagistice paraclinice (ecografie mamară, mamografie, RMN), investigații paraclinice invazive (puncție biopsie aspirativă cu ac fin ecoghidată, biopsie chirurgicală, puncție biopsie asistată de vacuum) materialul prelevat fiind trimis pentru examenul anatomopatologic, tehnica ganglionului santinelă cu injectarea preoperatorie a traserului Tc-99m- Technetiu-99m.
- c) confirmarea microscopică a malignității de către medicul anatomopatolog și stabilirea tipului histologic (examen histopatologic extemporaneu sau examen histopatologic la parafină) al tumorii mamare, respectiv nivelul de invazie tumorală.
- d) examenul histopatologic este completat de cel puțin 3 examene imunohistochimice ale preparatului prelevat la parafină, prin care se determină statusul receptorilor pentru estrogen și progesteron (ER și PR), statusul HER2 și expresia KI 67.

Protocolul terapeutic administrat pacientelor cu cancer mamar din cadrul eșantionului a presupus o abordare interdisciplinară între chirurgie, chimioterapie, radioterapie și hormonoterapie.

Diagnosticarea metastazelor osoase apărute s-a realizat cu ajutorul următoarelor metode paraclinice:

- a) investigații de laborator paraclinice (dozare fosfatază alcalină),
- b) investigații imagistice paraclinice (scintigrafie osoasă, radiografie, CT, RMN, PET/CT,

Protocolul terapeutic administrat pacientelor cu cancer mamar, din cadrul eșantionului, care au dezvoltat metastaze osoase, s-a administrat cu scop paliativ, în vederea prevenirii fracturilor pe os patologic, complicate cu dureri locale, cu compresiune medulară sau pentru tratarea acestora chirurgicală.

În cadrul acestui studiu s-a urmărit folosirea fosfatazei alcaline împreună cu cea a markerilor tumorali (CA 15-3, CEA), în vederea detecției rapide a metastazelor osoase apărute în cancerul mamar. Rezultatele obținute au fost comparate cu scintigrafiile osoase efectuate.

Dozarea fosfatazei alcaline și a markerilor tumorali, combinată cu rezultatul diagnosticului imagistic, poate îmbunătăți identificarea rapidă a pacientelor cu cancer mamar, care prezintă factori de risc de a dezvolta metastaze osoase, respectiv acelor care deja sunt clinic asimptomatice. Cocktailul de fosfatază alcalină și de markeri tumorali se prelucrează la laborator, din sângele venos prelevat, în maxim 24 de ore, cu costuri mici de preț, în contrast cu o investigație imagistică.

7. METODE STATISTICE DE CERCETARE UTILIZATE

În această lucrare s-au utilizat metode statistice de tip descriptiv, în vederea descrierii stării și a variabilității din cadrul unei colectivități statistice, în funcție de diferite caracteristici și metode ale statisticii inferențiale (analitice), care urmărește atât estimarea particularităților din cadrul unei colectivități (populații) de paciente diagnosticate cu cancer mamar metastazat la nivel osos, cât și adoptarea unor decizii care pot fi favorabile acestei colectivități, ca urmare a rezultatelor clinice, paraclinice și terapeutice obținute. S-au aplicat metode de analiză ai variației fenomenelor studiate din cadrul cancerului mamar complicat cu metastaze osoase (cu ajutorul unor indicatori simpli și sintetici ai variației).

Evidențierea premiselor cercetării determină biostatistic, o veridicitate a rezultatelor și a concluziilor studiului efectuat. Ca urmare al acestor aspecte, în cadrul acestui studiu al managementului cancerului mamar complicat cu metastaze osoase, am pornit de la următoarele premise:

- Conform studiilor actuale, cancerul mamar la nivel european, în anul 2018 prezintă cea mai mare proporție, de 26.4% din totalitatea cazurilor de cancer diagnosticate la sexul feminin, mortalitatea înregistrând un procent ridicat, de aproximativ 16.1%, cu un număr de decese înregistrate, de aproximativ 137.707 de paciente.[28] În România, cancerul de sân ocupă

²⁸ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>

primul loc în anul 2018, reprezentând 25.1% din totalitatea cancerelor diagnosticate la sexul feminin, cu un număr de decese înregistrate de aproximativ 3484 de paciente.[29]

- Cel mai frecvent tip histologic de cancer mamar diagnosticat, atât în cadrul studiului, cât și în studiile citate din literatură de specialitate este carcinomul ductal invaziv.[30]
- Incidența crescută a cancerului mamar, la femeile aflate la postmenopauză, care prezintă factori de risc precum fumatul, tratamentul cu estrogeni, consumul de alcool și obezitatea.[31]
- Cancerul de sân este o afecțiune rar întâlnită în rândul sexului masculin, în cadrul studiului s-au identificat 3 bărbați, fiind mai frecvent diagnosticat la sexul feminin.[32]
- Majoritatea tumorilor mamare prezintă receptori de estrogen și de progesteron pozitivi (ER, PR). O femeie din 5, diagnosticate cu cancer mamar, prezintă o formă de tip HER2 pozitiv, care se dezvoltă și metastazează rapid, generând șanse mici de supraviețuire.[33]
- Osul reprezintă cel mai frecvent situs de metastazare al cancerului mamar. Principalii factori de risc implicați în apariția metastazelor osoase, la pacientele cunoscute cu cancer mamar fiind statusul menopauzei, dimensiunea tumorii mamare și numărul de ganglioni axilari afectați la momentul diagnosticului.[34]
- La nivelul scheletului osos, coloana vertebrală, cu predilecție cea toraco-lombară reprezintă cel mai frecvent loc de apariție al metastazelor osoase. Efectele secundare constau în apariția durerilor severe, fracturilor pe os patologic, hipercalcemiei și al tulburărilor neurologice.[35]
- Principalele indicații chirurgicale în cazul metastazelor osoase de la nivelul coloanei vertebrale, includ instabilitatea mecanică și compresia măduvei spinării. Se pot practica o gamă largă de intervenții chirurgicale, de la decompresia chirurgicală posterioară, până excizia radical tumorală a corpului vertebral cu reconstrucție și solidarizarea vertebrelor adiacente celei reconstruite cu o instrumentație cu placă și șuruburi sau cârlige.[36]

²⁹ <https://cnsisp.insp.gov.ro/wp-content/uploads/2019/07/BI-CAUZE-DECES-2018.pdf>

³⁰ M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, A.U. Khan, "Awareness and current knowledge of breast cancer," *Biol Res*, pp.50-63, Oct.2017.

³¹ F. Sebastiani, L. Cortesi, M. Sant, V. Lucarini, "Increased Incidence of Breast Cancer in Postmenopausal Women with High Body Mass Index at the Modena Screening Program," *J Breast Cancer*, pp.283-291, Sep.2016.

³² M. Yalaza, A. Inn, M. Bozer, "Male Breast Cancer," *J Breast Health*, pp.1-8, Jan.2016.

³³ D. Zaha, "Significance of immunohistochemistry in breast cancer," *World J Clin Oncol*, pp.382-392, Aug.2014.

³⁴ Z. Xiong, G. Deng, X. Huang, et al, " Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study," *Cancer Manage Res*, pp.287-295, Feb.2018.

³⁵ P. Mantyh, "Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities," *Pain*, pp.S54-62, Dec.2013.

³⁶ M. Szendroi, I. Antal, A. Szendroi, A. Lazary, et al, "Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine," *EFORT Open Rev*, pp.371-381, Sep.2017.

8. REZULTATELE OBTINUTE ÎN CADRUL STUDIULUI

Acest studiu a fost realizat doar în cadrul Institutului Oncologic București (IOB), clinica Radioterapie II, analizându-se foile de observație și biletele de ieșire anexate foilor de observație, a unui număr de 70 de pacienți, 67 de sex feminin, respectiv 3 de sex masculin, diagnosticați cu cancer mamar și tratați în cadrul acestei clinici, respectiv în clinicile chirurgicale din cadrul IOB, în perioada (1992-2018), la care au apărut metastaze osoase, după o anumită perioadă de timp (6 luni) de la diagnosticarea carcinomului mamar, metastaze operate în clinicile de ortopedie, din cadrul altor spitale (date preluate din biletele de ieșire, anexate foilor de observație). Cei 3 pacienți de sex masculin diagnosticați cu cancer mamar metastazat la nivel osos, au fost prezentați separat sub forma unor cazuri clinice, datorită rarității și prognosticului prost.

Cancerul mamar conform studiului Globocan, reprezintă prima cauză de deces la sexul feminin, urmat de cancerul pulmonar, de cel colorectal și respectiv de cel de col uterin.[37] Este de menționat faptul că, vârsta de apariție a cancerului mamar a început să scadă, fiind descoperit destul de frecvent, inclusiv la femeile tinere, cu toate acestea rezultatul analizei pe grupe de vârstă, a pacientelor selectate pentru acest studiu, este asemănător cu rezultatul obținut în cadrul studiului Globocan 2018, respectiv vârsta de diagnosticare este mai mare de 55 ani, de cele mai multe ori.

Metodele de screening pentru cancerul mamar au fost folosite în cadrul eșantionului de 67 de paciente, într-o proporție de doar 40%. Cele mai multe paciente care au folosit metodele de screening pentru cancerul mamar, se află în eșantionul de vârstă 51-60 de ani

Utilizarea testelor oncogenice BRCA1 și BRCA2 oferă informații valoroase, care pot reduce riscul de apariție a unui carcinom mamar, totodată pot influența decizia terapeutică (medicamentoasă și chirurgicală), însă în cadrul studiului, aceste teste au fost efectuate doar la 2 paciente (cu vârsta de 24 și respectiv 34 de ani), dintr-un total de 8, cunoscute cu antecedente heredocolaterale atât de cancer mamar cât și ovarian la rude de gradul 1, respectiv cu rude pe linie maternă care au fost diagnosticate cu o formă de cancer mamar.

³⁷ F.Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, pp.394-424. Sep.2018.

În cadrul studiului s-au analizat cele mai frecvente situsuri de metastazare, la nivel osos, ale cancerului mamar, coloana vertebrală fiind afectată la 59 dintre pacientele eșantionului (27.07%). Ca urmare a investigațiilor imagistice folosite, metastazele osteolitice au fost cele mai frecvente, fiind diagnosticate la 40 dintre pacientele studiului (59.70%), urmate de cele mixte la 14 paciente (20.90), respectiv de cele osteocondensante la 13 paciente (19.40%).

Ca urmare al frecvențelor situsuri de metastazare osoasă, de la nivelul coloanei vertebrale, cele mai aplicate procedee chirurgicale ortopedice au fost cele de vertebroplastie, respectiv de stabilizare și reconstrucție a coloanei vertebrale cu o instrumentație segmentară sau a plăcilor, urmate de cele de la nivelul membrelor, de reconstrucție cu o proteză de șold total cimentată, respectiv de osteosinteză centromedulară preventivă cu o tijă blocată cu șuruburi.

S-a realizat o analiza de tip Kaplan-Meier pentru a se determina media și mediana perioadei de timp, în care au apărut metastazele osoase, precum și eventualele diferențe dintre acestea pentru diferite grupe de paciente (ex: tip neoplazie, grading tumoral ...) metoda folosită fiind aceea a testelor de tip log-rank. Deoarece datele colectate de la pacienți ne-au permis o precizie de ani (cunoaștem anul în care au fost diagnosticate metastazele osoase, însă nu și luna), observațiile au fost cenzurate pe interval și nu la dreapta, cum este regula în studiile de supraviețuire clasice. Trebuie menționat faptul că, întregul eșantion de paciente a suferit evenimentul de interes (aparitia metastazelor osoase).

Se observă că, în cadrul eșantionului analizat, perioada de apariție a metastazelor osoase se produce mult mai târziu, în caz de premenopauză ($p < 0.01$), efect cu semnificație statistică.

Cea mai precoce apariție a metastazelor osoase s-a observat la pacientele HER2 pozitive, însă fără semnificație statistică ($p > 0.05$), față de celelalte subtipuri ale neoplasmului mamar.

Pacientele la care nu a fost practicată intervenția chirurgicală la nivel mamar, au dezvoltat mai devreme metastazele osoase ($p < 0.05$), efect cu semnificație statistică.

În cadrul analizei, la pacientele din cadrul studiului, care au beneficiat de radioterapie (RT), perioada de apariție a metastazelor osoase a fost mai lungă ($p < 0.05$), efect cu semnificație statistică.

Administrarea de chimioterapie și hormonoterapie pacientelor din cadrul acestui studiu, nu au influențat perioada de apariție a metastazelor osoase, neexistând diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

Media și mediana perioadei de apariție a metastazelor osoase au fost neobișnuit de mari, la 4 pacienți din cadrul eșantionului, cu tumori mamare localizate la nivelul cadranelor infero-extern, însă diferențele nefiind cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

Se observă o apariție mai timpurie, efect cu semnificație statistică, a metastazelor osoase la pacienții din mediul rural ($p < 0.05$).

În cadrul lotului analizat nu a fost decelată influența markerului CEA asupra perioadei de apariție a metastazelor osoase, deoarece diferențele nefiind cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

Nu s-au decelat diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$) privind apariția metastazelor osoase, în funcție de existența valorilor patologice ale valorilor minime CA15-3.

Următoarele variabile de interes pentru analiza, adică vârsta pacienților la momentul diagnosticării și valoarea maximă a CA 15-3 reprezintă variabile continue.

Pentru analiză s-a preferat să se realizeze gruparea pacienților, în funcție de valorile acestor parametri și având în vedere mărimea eșantionului, să se folosească quartilele distribuțiilor acestor variabile, reprezentate în felul următor: grupul I prin pacienții cu valorile până la cuartila 25 (Q25), grupul II prin pacienții cu valori între Q25 și cuartila 75 (Q75), respectiv grupul III prin restul pacienților.

Astfel, cele mai precoce metastaze osoase au fost înregistrate la pacienții din grupele de vârstă mai înaintată, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Privind apariția metastazelor osoase, în funcție de grupele valorilor CA 15-3 maxime, nu au fost decelate diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

S-a realizat o altă analiză Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (Overall Survival OS), evenimentul de interes constând în apariția decesului, în cadrul lotului de pacienți, indiferent de cauză, conform definițiilor oncologice. Mortalitatea eșantionului a fost de 44.77 %, cu o medie restrictivă (subevaluată) de supraviețuire de 11 ani și o mediană a supraviețuirii (timpul la care 50% dintre pacienți sunt decedați) de 10.50 ani.

S-au înregistrat diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$), în funcție de statutul hormonal (premenopauză/postmenopauză) la pacienții din cadrul eșantionului.

Deși cele mai nefavorabile evoluții (procent mare de decese, valori scăzute ale mediei restrictive de supraviețuire și ale medianei supraviețuirii) s-au înregistrat pentru subtipurile

HER2 pozitiv și Triplu Negativ, testul log-rank nu a relevat ca și diferențele sunt cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

Privind analizele de supraviețuire Kaplan-Meier, în funcție de existența CEA, de existența valorilor patologice ale valorilor minime CA 15-3 și în funcție de valorile CA 15-3 maxime crescute, nu au existat diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$).

S-a realizat o analiza Kaplan-Meier pentru supraviețuirea post metastaze osoase (SPM) datele de cenzurare fiind identice cu cele din analiza anterioară. În cadrul acestui studiu, a fost măsurat nivelul de fosfatază alcalină (la momentul diagnosticării metastazelor osoase) pentru a se vedea dacă, acest nivel poate influența supraviețuirea, astfel sunt formate 3 grupuri de pacienți, în funcție de quartilele distribuției variabilei. Grupurile au fost următoarele: grupul I cu valori FA între 140.00 și 345.00 U/l, grupul II cu valori FA între 345.00 și 596.50 U/l și grupul III cu valori FA mai mari de 596.50 U/l.

Pacienții cu valori mici ale FA (sub 345.00 U/l), au curbele de supraviețuire mai bune decât cele ale pacienților cu valori mari, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$).

Discuții

1) Analiza inferențială pentru momentul apariției metastazelor osoase

În cadrul acestui studiu au fost introduse un număr de 67 de femei, cu o medie și o mediană de apariție a metastazelor osoase de 4.03, respectiv de 1.50 ani.

22 (32.84%) dintre acestea provin din mediu rural, respectiv restul de 45 (67.16%) din mediul urban. Ca urmare a prelucrării datelor, se observă apariția mai rapidă a metastazelor osoase cu o medie și mediană de 2.41, respectiv de 1.50 ani, în rândul pacienților provenite din mediul rural, acest rezultat având semnificație statistică ($p < 0.05$). Lipsa programelor naționale de screening pentru cancerul mamar și al conștientizării bolii mamare neoplazice, în rândul pacienților provenite din mediu rural, poate explica acest rezultat.

La momentul diagnosticării, din cadrul eșantionului de femei studiat, din punct de vedere al statusului hormonal, 34 (50.75%) dintre acestea se află la premenopauză, respectiv 33 (49.25%) la postmenopauză. Din datele prelucrate statistic ($p < 0.01$), metastazele osoase apar mult mai repede la pacienții aflate în grupa de vârstă înaintată (peste 63 de ani) cu o medie și mediană de apariție de 1.57 respectiv de 1.50 ani și la postmenopauză (media și mediana de apariție a metastazelor osoase de 2.44, respective de 1.50 ani). Acest lucru poate fi explicat prin faptul că, apariția menopauzei la pacienții în vârstă, diagnosticate cu cancer mamar,

conduce la scăderea nivelului de estrogen (esențial în regenerarea osoasă), lipsa acestuia ducând la creșterea riscului de apariție a metastazelor osoase.[38]

Din punct de vedere imunohistochimic și al subtipului molecular (9 paciente Luminal A, 43 paciente Luminal B, 7 paciente HER2 și 8 paciente Triplu Negativ), pacientele cu subtipul molecular HER2 pozitiv (ER-,PR-,HER2+), au înregistrat cea mai precoce apariție a metastazelor osoase (media și mediana de apariției de 2.93, respectiv de 1.50 ani), însă fără diferențe cu semnificație statistică având valoarea $p > 0.05$. Unele articole de specialitate, au găsit evidențe privind influența statutului HER2, al celui hormonal (ER și PR pozitiv) și respectiv al latenței tumorii mamare în apariția și dezvoltarea metastazelor osoase.[39, 40]

Conform datelor prelucrate în cadrul acestui studiu, tipul de tratament chirurgical aplicat tumorii mamare primare, poate influența riscul de apariție al metastazelor osoase. 40 (59.70%) dintre paciente au suferit o mastectomie radical modificată, la unul sau în unele cazuri, la ambii sâni, 6 (8.96%) dintre paciente au suferit o mastectomie parțială (sectorectomie), iar 21 (31.34%) dintre paciente nu au dorit să urmeze niciun fel de tratament chirurgical. Semnificația statistică reiese din cadrul grupului de paciente, care nu au urmat niciun fel de tratament chirurgical, metastazele osoase dezvoltându-se precoce ($p < 0.05$), media și mediana de apariției fiind de 2.07, respectiv de 1.50 ani de la diagnosticarea inițială a cancerului mamar. Unele studii de specialitate au dezvoltat această idee prin care, ablația totală a glandei mamare tumorale cu margini largi de rezecție, limitează infiltrarea celulelor canceroase în torrentul circulator, astfel reducându-se riscul de a apariție a tumorilor metastatice.[41,42]

Un număr de 50 (74.63%) dintre pacientele diagnosticate cu cancer mamar și operate, introduse în acest studiu, au urmat postoperator un tratament de radioterapie, astfel media și mediana de apariție a metastazelor osoase au fost mai tardive, de 4.51, respectiv de 2.50 ani. În cazul celor 17 (25.37%) paciente care nu au urmat un tratament de radioterapie, media și mediana de apariție a metastazelor osoase au fost mai precoce, de 2.15, respectiv de 1.50 ani. Astfel la pacientele la care s-a administrat radioterapie, metastazele osoase apar la o perioadă de timp mai lungă, acest rezultat având și semnificație statistică ($p < 0.05$). Recht et al [43], în cadrul lucrării sale a urmărit evoluția mai multor studii care conțin paciente diagnosticate cu

³⁸ C. Pulido, I. Vendrell, A.R Ferreira, et al, " Bone metastasis risk factors in breast cancer," *Ecancermedicalscience*, pp.711-715, Jan.2017.

³⁹ K.R. Hess, F.J Esteve, " Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, pp.449-455, Jan.2013.

⁴⁰ Y. Husemann, J.B Geigl, F. Schubert, et al, " Systemic spread is an early step in breast cancer," *Cancer Cell*, pp.58-68, Jan.2008.

⁴¹ K.P. McGuire, A.A. Santillan, P.Kaur, T. Meade, " Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients," *Annals of surgical oncology*, pp.2682-2690, Aug.2009.

⁴² S.L. Gomez, D. Lichtensztajn, A.W. Kurian, M.L. Telli, "Increasing mastectomy rates for early-stage breast cancer? population-based trends from California," *Journal of Clinical Oncology*, pp.e155-e157, Feb.2010.

⁴³ A. Recht, E.A. Comen, R.E. Fine, et al, "Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update," *J Clin Oncol*, pp.4431-4442, Sep.2016.

cancer mamar, asupra căroră radioterapia administrată postoperator, poate oferi un control locoregional semnificativ al celulelor tumorale mamare restante, reducând riscul de apariție al metastazelor osoase, având și semnificație statistică, valoare p fiind mai mică de 0.01, totodată putând să crească și speranța de viață.

La 60 (89.55%) dintre pacientele acestui studiu li s-au administrat cure de citostatice (chimioterapie), respectiv 7 (10.45%) dintre acestea nu au urmat un tratament citostatic. Media și mediana de apariție a metastazelor osoase, în grupul pacientelor care au urmat cure de citostatice a fost de 3.90 respectiv de 1.50 de ani. În grupul pacientelor care nu au urmat cure de citostatice, metastazele osoase au apărut mai lent, media și mediana de apariție a acestora fiind de 4.57 respectiv de 2.50 de ani. Conform testului de comparație a curbelor Kaplan-Meier a reieșit o valoare p mai mare de 0.05, astfel neexistând diferențe cu semnificație statistică.

Karagiannis et al [44] în cadrul studiului acestuia, a raportat efectele citotoxice ale chimioterapiei (Ciclofosamidă cu Doxorubicină, respectiv Paclitaxel) administrată adjuvant sau neoadjuvant, cu formarea unui micromediu prometastatic, care obstrucționează efectele benefice ale chimioterapiei și facilitează diseminarea metastatică.

În cadrul acestui studiu, la 53 (79.10%) dintre paciente li s-a administrat hormonoterapie. Media și mediana de apariție a metastazelor osoase la aceste paciente a fost de 4.13 respectiv de 2.50 ani. La cele 14 (20.90%) paciente la care nu s-a administrat hormonoterapie, media și mediana de apariție a metastazelor osoase au fost de mai precoce de 3.14, respectiv de 1.50 ani. La eșantionul analizat, administrarea hormonoterapiei, nu a putut influența perioada de apariție a metastazelor osoase, valoare p fiind mai mare de 0.05 conform testului de comparație a curbelor Kaplan-Meier.

Conform studiului realizat de către Mouridsen [45], administrarea hormonoterapiei în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer mamar, poate să încetinească procesul de diseminare metastatică cu câteva luni, astfel pacientelor la care s-a administrat Letrozol, au avut media de apariție a metastazelor de 9.4 luni față de 5.0 luni în cazul administrării de Tamoxifen.

Tumorile mamare din cadrul acestui studiu au fost împărțite și în funcție de localizare. Cadrulul supero extern a fost cel mai afectat, într-un număr de 27 (40.30%) de cazuri, urmat de cel central într-un număr de 25 (37.31%) de cazuri. S-a realizat o corelație între localizarea

⁴⁴ G.S. Karagiannis, J.S. Condeelis, M.H. Oktay, " Chemotherapy-induced metastasis: Mechanisms and translational opportunities," *Clin Exp Metastasis*, pp.269-284, Apr.2018.

⁴⁵ H.T. Mouridsen, "Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial," *Breast Cancer Res Treat*, pp.19-29, Oct.2007.

tumorii mamare primare și apariția metastazelor osoase, media și mediana de apariției în cazul cadranelor supero extern fiind de 3.87, respectiv de 1.50 ani, iar în cazul cadranelor central de 3.34 și 1.50 ani. Trebuie de menționat faptul că, la nivelul cadranelor infero extern, media și mediana de apariție a metastazelor osoase au fost întârziate de 7.00, respectiv de 6.00 ani, însă doar 4 (5.97%) dintre cazurile prezente în acest eșantion au avut această localizare, însă cu toate acestea diferențele nu prezintă o semnificație statistică ($p > 0.05$). Seth Rummel et al [46] reliefează în cadrul articolului său că, localizarea tumorii primare mamare nu poate fi considerat un factor de prognostic independent al apariției metastazelor apărute.

În cadrul studiului realizat de Massacesi et al [47] s-a demonstrat o corelație între valorilor dozate ale antigenului carcinoembrionar (CEA), respectiv ale antigenului carbohidrat (CA 15-3) și apariția metastazelor osoase, diagnosticate radiologic, ca urmare a unui cancer mamar. Creșteri ușoare sau moderate ale valorilor CEA au apărut la 12 paciente din cadrul acestui studiu, media și mediana de apariție a metastazelor osoase fiind de 3.17, respectiv de 1,50 ani, iar de 4.14, respectiv de 2.50 ani la pacientele, la care nu s-au detectat modificări ale CEA. Cu toate acestea, valorile crescute ale CEA nu diferă între pacienții cu unu sau mai multe situsuri ale metastazelor osoase. Nu s-a putut decela o influență a CEA asupra perioadei de apariție a metastazelor osoase, după diagnosticarea carcinomului mamar primar, valoarea p fiind mai mare de 0.05, fără semnificație statistică.

În cadrul eșantionului de paciente s-a calculat atât o medie a CA 15-3 cu o valoare minimă de 23.47 U/ml, respectiv cu o valoare maximă de 272.73 U/ml. Trebuie de menționat că, toate pacientele au prezentat creșteri moderate sau mari ale valorilor CA 15-3.

Media și mediana de apariție a metastazelor osoase, în funcție de existența valorilor minime patologice, ale CA 15-3 (la 17 paciente) au fost de 4.68, respective de 2.50 ani, însă cu valoarea p mai mare de 0.05, astfel nefiind evidențiate diferențe cu semnificație statistică.

Valorile maxime dozate ale CA 15-3 au fost împărțite în 3 grupuri, primul grup cu o valoare sub 99.10 U/ml, al doilea grup cu o valoare între 99.10 și 396.20 U/ml, respectiv un al treilea grup cu o valoare de peste 396.20 U/ml.

Contrar așteptărilor, media și mediana de apariție a metastazelor osoase a fost mai rapidă, de 2.56, respective de 1.50 ani, în cadrul primului grup, urmat de cel de al treilea grup cu

⁴⁶ S.Rummel, M.T. Hueman, N. Costantino, C.D. Shriver, et al, " Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability?," *Ecancermedicalscience*, pp.552-559, Jul.2015.

⁴⁷ C. Massacesi, M.B. Rocchi, F. Marcucci, A. Pilone, et al, " Serum tumor markers may precede instrumental response to chemotherapy in patients with metastatic cancer," *Int J Biol Markers*, pp.295-300, Dec.2003.

o medie și mediană de apariție de 3.94, respectiv de 2.00 ani. Valoarea p a fost de 0.35 (>0.05), nefiind astfel decelate diferențe cu semnificație statistică.

Yue Yang et al [48] în cadrul studiului acestuia, pe un lot de 232 de paciente cu cancer mamar metastazat la nivel osos, a demonstrat atât predictibilitatea concentrațiilor mărite ale CEA, respectiv ale CA 15-3 cu numărul de metastaze și mai ales cu localizarea acestora la nivel osos, cât și răspunsul metastazelor osoase la terapia administrată.

2) Analiza inferențială pentru supraviețuirea globală (Overall Survival OS)

Din lotul format din cele 67 de paciente diagnosticate cu cancer mamar metastazat la nivel osos, mortalitatea apărută la nivelul eșantionului a fost de 44.77%, cu o medie restrictivă (subevaluată) de supraviețuire de 11 ani și cu o mediană a supraviețuirii de 10.50 ani.

Curtit et al [49] în cadrul studiului acestuia pe un eșantion de 907 paciente cu cancer mamar, dintre care 123 au dezvoltat ulterior și metastaze osoase, a raportat o mortalitate de 27% la 5 ani, respectiv de 59% la 10 ani, cu o medie restrictivă (subevaluată) de supraviețuire de 8.3 ani.

În cadrul eșantionului de paciente aflate la premenopauză, mortalitatea a fost mai mică, de 41.11%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 11.88 și 12.50 ani, față de eșantionul de paciente aflate la postmenopauză, unde s-a înregistrat o mortalitate de 48.48%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 8.33 și ani. Testul log-rank a relevat că, diferențele între curbele de supraviețuire prezintă semnificație statistică, valoarea p fiind mai mică de 0.05.

Unele studii de specialitate, au raportat o mai bună supraviețuire, în cazul pacientelor aflate la premenopauză [50], însă în cadrul studiului realizat de Khanfir et [51] al, pe un lot de 332 de paciente cu cancer mamar metastazat, influența statutul menopauzei nu a fost semnificativă în supraviețuirea pacientelor.

Din analiza de supraviețuire, în funcție de diagnosticul imunohistochimic al neoplasmului mamar, subtipul molecular triplu negativ înregistrează o mortalitate ridicată de 62.50%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 7.79 și de 10.50 ani, umat de subtipul molecular Luminal B care înregistrează o mortalitate de 44.18%, cu o medie restrictivă și

⁴⁸ Y. Yang, H. Zhang, M. Zgang, Q. Meng, et al, Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients," *Oncol Lett*, pp. 7549-7556, Oct.2017.

⁴⁹ E. Curtit, F. Bazan, L. Chaigneau, G. Mouillet, et al, "Prolonged overall survival for patients with bone-only metastases at presentation of metastatic breast cancer," *Annals of Oncology*, pp. viii90-viii121, Oct.2018.

⁵⁰ S. Dawood, K. Broglio, J. Ensor, G.N. Hortobagyi, "Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer," *Ann Oncol*, pp.2169-2174, Nov.2010.

⁵¹ A. Khaifir, F. Lahiani, R. Bouzguenda, I. Ayedi, " Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience," *Rep Pract Oncol Radiother*, pp.127-132, Feb.2013.

mediană de supraviețuire de 44.18 și de 8,79 ani. Subtipul molecular HER2 înregistrează o mortalitate de 42.85%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 9.07 și de 6.50 ani. Subtipul molecular Luminal A prezintă cea mai mică mortalitate din cadrul eșantionului de 33.33% decese, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 9.07 și 6.50 de ani. Ca urmare a testului log-rank, valoarea p este mai mare de 0.05, astfel diferențele nu prezintă semnificație statistică.

În studiul realizat de către Gong et al [52], pe un lot semnificativ de 159.344 de paciente cu cancer mamar, în diverse stadii de grading tumoral, dintre care 7.578 au prezentat un grading G3 cu metastaze la nivel osos și la nivel visceral (ficat și plămâni), a raportat o medie restrictivă de supraviețuire a eșantionului G3 de 2.80 ani, respectiv a putut realiza o corelație între media restrictivă de supraviețuire și subtipul cancerului mamar, astfel în cazul grupului lumina A a fost de 3.00 ani, în cazul grupului lumina B de 3.80 ani, în cazul grupului triplu negativ de 1.10 ani, respectiv în cazul grupului HER2 de 2.10 ani, conform testului log-rank valoarea p a fost mai mică de 0.05 (0.01) diferențele au avut semnificație statistică.

Ca urmare a analizei de supraviețuire, în funcție de existența valorii CEA crescută, pacientele aflate în grupul în care valoarea CEA nu a fost crescută (55 de paciente), au înregistrat o mortalitate de 47.27%, cu o medie restrictivă și cu o mediană de supraviețuire de 10.20 și de 10.50 ani, respectiv cele din grupul în care valoarea CEA a fost crescută (12 paciente), au raportat o mortalitate de 33.33%, cu o medie restrictivă și cu o mediană de supraviețuire de 10.10 și de 14.50 ani. În urma testul log-rank valoarea p a fost mai mare de 0.05, astfel nu au existat diferențe cu semnificație statistică.

Conform studiului realizat de Shao et al [53], pe un lot de 432 de paciente cu cancer mamar metastazate, valoarea markerilor tumorali CEA și CA 15-3 este una prognostică și totodată valoarea ridicată a acestora poate fi asociată cu supraviețuirea generală, astfel analiza univariată a aratat că supraviețuirea generală pe o durată de 5 ani a pacientelor cu valoarea CEA crescută vs CEA normală este de 88.8% vs 74.4%, cu semnificație statistică, valoarea p fiind mai mică de 0.05, respectiv cu valoarea CA 15-3 crescută vs CA 15-3 normală este de 71.7% vs 90.8%, tot cu semnificație statistică, valoarea p fiind mai mică de 0.05.

⁵² Y. Gong, Y.R. Liu, P. Ji, X.Hu, et al, "Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study," *SCI Rep*, pp.10-18, Mar.2017.

⁵³ Y. Shao, X. Sun, Y. He, C. Liu, et al, "Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer," *PLoS One*, pp.133-138, Jul.2015.

În cadrul acestui studiu s-au realizat 2 analize de supraviețuire, în funcție de existența valorilor CA 15-3 crescute (în cadrul valorilor minime CA 15-3), respectiv în funcție de grupele valorilor CA 15-3 maxime.

Astfel în cadrul primei analize de supraviețuire, în grupul cu o valoare crescută a CA 15-3 s-a înregistrat o mortalitate de 47.06%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 10.90 și de 11.50 ani, respectiv în grupul care nu prezintă valori crescute ale CA 15-3 s-a înregistrat o mortalitate mai scăzută de 44.00%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 10.60 și de 8.50 ani. Valoarea p este mai mare de 0.05 conform testului log-rank, astfel diferențele au fost fără semnificație statistică.

În cea de-a doua analiză de supraviețuire, în funcție de grupele valorilor CA 15-3 maxime, primul grup (cu o valoare sub 99.10 U/ml) a înregistrat cea mai înaltă mortalitate de 64.70%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 5.67 și de 3.50 ani, urmat de cel de-al treilea grup (cu o valoare de peste 396.20 U/ml) care a înregistrat o mortalitate de 50%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 9.55 și de 11.50 ani. Cel de-al doilea grup (cu o valoare între 99.10 și 396.20 U/ml) a înregistrat o mortalitate de 32.35%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 11.36 și de 12.50 ani. Diferențele au fost fără semnificație statistică, ca urmare a testului log-rank cu o valoare p mai mare de 0.05.

3) Analiza inferențială pentru supraviețuire post metastaze osoase (SPM)

În cadrul acestei analize, datele de cenzurare sunt identice cu cele rezultate din analiza anterioară, astfel din lotul total de 67 de paciente diagnosticate cu cancer mamar metastazat la nivel osos, după o anumită perioadă de timp, mortalitatea înregistrată a fost de 44.77%, cu o medie restrictivă și cu o mediană (timpul la care 50% dintre paciente sunt deja decedate) de supraviețuire de 5.22 și de 3.50 ani.

Parkes et al [54], a realizat un studiu pe un lot de 1.445 de paciente cu cancer mamar metastazat la nivel osos, raportând o supraviețuire totală (OS) slabă la pacientele diagnosticate cu multiple metastaze osoase, cu o medie restrictivă de supraviețuire de 4.80 ani comparativ cu pacientele diagnosticate cu o singură metastază osoasă, cu o medie restrictivă de supraviețuire de 7.54 ani.

Conform analizei de supraviețuire post metastaze osoase, în funcție de valoarea fosfatazei alcalină dozate, primul grup a înregistrat cea mai mică mortalitate de 33.33%, cu o

⁵⁴ A. Parkes, C.L. Wameke, K. Clifton, A. Al-Awadhi, "Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases," *Oncologist*, pp.1282-1288, Nov.2018.

medie restrictivă și cu o mediană de supraviețuire de 7.12, respectiv de 9.50 ani. Cel de-al doilea grup a înregistrat o mortalitate de 43.7% cu o medie restrictivă și cu o mediană de supraviețuire de 3.72, respectiv de 2.50 ani. Cel de-al treilea grup cu valori ale FA mai mari de 596.50 U/L a înregistrat cea mai mortalitate din eșantion, de 58.83% cu o medie restrictivă și cu o mediană de supraviețuire de 3.92, respectiv de 2.50 ani. Pacientele din grupul cu valori mici ale FA (sub 345.00 U/L) prezintă curbe de supraviețuire mult mai bune decât curbele de supraviețuire ale pacienților cu valori mari, efectul fiind cu semnificație statistică, deoarece valoarea p ca urmare a testului log-rank este mai mică de 0.05.

Karhade et al [55], a realizat un studiu pe un lot de 732 de pacienți cu metastaze osoase, corelând valoarea FA ridicată cu supraviețuirea, în cadrul bolii metastatice osoase apărute la nivelul coloanei vertebrale și la nivelul scheletului extremităților (membre), astfel raportându-se valori ridicate ale fosfatazei alcaline la pacienții cu metastaze osoase apărute la nivelul coloanei vertebrale. Supraviețuirea înregistrată la 1 an de zile, a fost de 57.8% la o valoare a FA mai mică de 73 U/L comparativ cu 24.0% la o valoare ridicată a FA mai mare de 140 U/L.

9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Acest studiu doctoral a inclus un număr de 70 de pacienți diagnosticați cu cancer mamar, în perioada 1992-2018, în cadrul Institutului Oncologic București, la care au apărut metastaze la nivel osos, după o anumită perioadă de timp (6 luni), de la diagnosticarea carcinomului mamar, cu vârste cuprinse între 24 și 79 de ani, dintre care 67 sunt de sex feminin, respectiv 3 de sex masculin. Datorită rarității și prognosticului prost al cancerului mamar complicat cu metastaze osoase apărute la sexul masculin, cele 3 cazuri de sex masculin diagnosticate, au fost prezentate separat, sub forma unor cazuri clinice.

Din punct de vedere al statusului hormonal, la momentul diagnosticării cancerului mamar, 50.75% dintre paciente erau la premenopauză, respectiv 49.25% la postmenopauză. În cadrul eșantionului analizat, perioada de apariție a metastazelor osoase s-a produs mult mai târziu, în cazul pacienților diagnosticate cu cancer mamar aflate la premenopauză.

Tumora mamară a fost localizată într-o proporție de 40.30% la nivelul cadranelor supero-extern, de 37.31% la nivelul cadranelor central, de 10.45% la nivelul cadranelor infero-

⁵⁵ A.V. Karhade, Q.C.B.S. Thio, M. Kuverji, P.T. Ogink, et al. "Prognostic value of serum alkaline phosphatase in spinal metastatic disease." *Br J Cancer*, pp.640-646, Mar.2019.

intern, respectiv de 5.97%, atât la nivelul cadranelor supero-extern, cât și la nivelul cadranelor infero-intern. Dimensiunea medie a tumorii mamare a fost de 3.44 cm, iar 5.10 dintre ganglionii axilari au fost implicați neoplazic.

Din punct de vedere al gradului tumoral, 74.63% dintre paciente au prezentat o tumoră mamară moderat diferențiată (G2) pozitivă, 13.43% o tumoră mamară bine diferențiată (G1) pozitivă, respectiv 11.94% o tumoră mamară slab diferențiată (G3) pozitivă.

Histopatologic, carcinomul ductal invaziv a fost predominant, cu o frecvență de 79.10%, urmat de cel lobular, cu o frecvență de 20.90%. Subtipul molecular al tumorii mamare a cuprins 64.18% de cazuri de grup luminal B, 13.43% luminal A, 11.94% triplu negativ și 10.45% HER2+.

La încheierea studiului, 52.22% dintre pacientele eșantionului erau încă în viață.

Ca și factori de risc implicați în apariția cancerului mamar, fumatul reprezintă unul dintre principalii factori de risc, în cadrul eșantionului de femei studiat (31 de paciente, 46.26%), urmat de tratamentul hormonal administrat în antecedente (26 de paciente, 38.80%) și de consumul de alcool (21 de paciente, 31.34%). Dintre pacientele eșantionului, care au urmat un tratament hormonal, la 13 (50.0%) dintre acestea s-a administrat pentru reglarea ciclului menstrual, la 10 (38.46%) pentru fertilizarea in vitro, respectiv la 4 (15.38%) pentru restabilirea echilibrului hormonal la menopauză. În general, nu există dovezi clare, în literatura de specialitate, care pot indica administrarea de tratament hormonal, în vederea fertilizării in vitro și apariția unei forme de cancer mamar. Cu toate acestea riscul poate fi crescut, mai ales la pacientele care au prezentat și antecedente familiale de cancer mamar (carcinom mamar de tip invaziv ductal sau lobular).

Ecografia mamară a fost cea mai utilizată metodă de screening a cancerului mamar, fiind folosită mai ales în cadrul grupului de paciente de sub 40 de ani. Cele mai multe paciente care au utilizat metode de screening (ecografie, mamografie și autoexaminarea glandelor mamare) au provenit din grupul de paciente cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani.

Perioada de apariție a metastazelor osoase, în cadrul eșantionului de paciente a fost de minim 6 luni de la diagnosticarea carcinomului mamar, 59.70% dintre acestea fiind de tip osteolitic, 20.90% de tip mixt (osteolitic+ostecondensant) și respectiv 19.40% de tip ostecondensant. Metastazele osoase au fost localizate la nivelul coloanei vertebrale, într-o proporție de 27.07%, la nivelul bazinului cât și la nivelul toracelui+arcelor costale, de 20.64%,

la nivelul oaselor membrului inferior de 11.47%, la nivelul oaselor membrului superior de 11.01% și la nivelul craniului de 9.17%.

Fracturile pe os patologic (la 61.19% dintre paciente) și apariția durerii la nivel osoase (la 71.64% dintre paciente) au constituit principalele simptome, rezultate la apariția metastazelor osoase. Atât compresia medulară, cât și instabilitatea mecanică, de la nivelul coloanei vertebrale s-au produs într-o proporție destul de mică, de doar 11.94%, însă radiculalgiiile au apărut la 38.81% dintre paciente. La momentul apariției metastazelor osoase, hipercalcemia a fost diagnosticată la 68.66% dintre paciente.

La 31.34% dintre paciente, nu s-a practicat nicio procedură chirurgicală, la nivelul tumorii mamare, la 59.70% dintre paciente s-a practicat o mastectomie radical modificată și o limfadenectomie axilară, respectiv la 8.96% dintre paciente s-a practicat o sectorectomie și o limfadenectomie axilară. Pacientele la care nu s-a practicat nicio procedură chirurgicală, au dezvoltat într-o perioadă mai scurtă de timp metastaze osoase.

Din punct de vedere chirurgical ortopedic, la 28.36% dintre paciente, nu s-a practicat nicio metodă chirurgicală ortopedică, pentru metastazele osoase apărute la nivelul membrelor, s-au practicat atât metode de osteosinteză centromedulară preventivă, cu tije blocate cu șuruburi, la 10.45% dintre paciente, cât și metode de reconstrucție cu proteze de șold total cimentate, la 7.46% dintre paciente. Pentru metastazele osoase apărute la nivelul coloanei vertebrale s-a practicat atât o metodă de vertebroplastie, la 29.36% dintre paciente, respectiv o stabilizare și reconstrucție a coloanei vertebrale cu ajutorul instrumentației segmentare sau a plăcilor, la 25.37% dintre paciente.

În cadrul studiului, am calculat media valorii minime (23.47 U/ml) și maxime (272.73 U/ml) dozate ale markerului tumoral CA 15-3 la toate pacientele eșantionului, la momentul diagnosticării metastazelor osoase. Valoarea markerului tumoral CEA, a fost dozat doar la 12 (17.91%) dintre pacientele eșantionului studiat, la momentul diagnosticării metastazelor osoase, media valorii nefiind concludentă. Totodată s-a calculat valoarea medie a fosfatazei alcalină (469.22 U/L), dozată la toate pacientele eșantionului, la momentul apariției metastazelor osoase.

S-au evidențiat o medie și o mediană de apariție a metastazelor osoase, mai îndelungată, de 5.41, respectiv de 2.50 ani, cu un IC95% Mediana de 1.50 la 2.50 ani, în cazul femeilor aflate la premenopauză (n=34, p=0.0038), cu semnificație statistică (p<0.05).

Apariția metastazelor osoase s-au produs după o perioadă mai lungă de timp, cu o medie și mediană de apariție de 2.07 și 1.50 ani, în cazul pacientelor, la care nu s-a practicat o intervenție chirurgicală asupra tumorii mamare primare (n=21, p=0.0161), cu semnificație statistică (p<0.05).

Apariția metastazelor osoase au fost influențate de administrarea tratamentului radioterapeutic (n=50, p=0.0243), cu o medie și mediană de apariție de 4.51 și 2.50 ani, având și semnificație statistică (p<0.05).

Se observă o apariție mai timpurie a metastazelor osoase, cu o medie și mediană de 2.41 și 1.50 ani, la pacientele din mediul rural (n=22, p=0.0481), cu semnificație statistică (p<0.05).

Cele mai precoce metastaze osoase se produc în rândul grupului de paciente III (n=15, p=0.0016), cu vârsta peste 63 de ani, cu o medie și mediană de apariție de 1.57 și 1.50 ani, având semnificație statistică (p<0.05).

Mortalitatea eșantionului de paciente a fost de 44.77%, cu o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire de 11 și 10.50 ani.

S-au evidențiat diferențe cu semnificație statistică (p<0.05), privind analiza de supraviețuire, în cazul pacientelor aflate la premenopauză (n=34, p=0.04653), cu 41.11% decese și o medie restrictivă de supraviețuire de 11.88 ani.

În cadrul acestui studiu, a fost măsurat nivelul de fosfatază alcalină, la momentul apariției metastazelor osoase, pentru a se vedea, dacă nivelul acesteia poate influența supraviețuirea. Au fost formate 3 grupuri : grupul I cu valori FA între 140.00 și 345.00 U/L, grupul II cu valori FA între 345.00 și 596.50 U/L și grupul III cu valori FA mai mari de 596.50 U/L. S-a descoperit că, pacientele din grupul I (n=18, p=0.01961) au curbele de supraviețuire mai bune, cu 33.33% decese și o medie restrictivă de supraviețuire de 7.12 ani, efectul fiind cu semnificatie statistica (p < 0.05).

Studiul doctoral, a marșat și pe ideea influențării supraviețuirii post apariției metastazelor osoase, de dozarea markerilor tumorali CA 15-3 și CEA, care au prezentat valori ridicate, însă conformul testelor log-rank, nu au avut semnificație statistică. Acest lucru s-a datorat și numărului limitat de paciente descoperit, însă determinarea acestora, în cadrul studiilor viitoare, pe eșantioane largi de paciente, poate oferi noi perspective de diagnostic rapid și de supraviețuire, mai ales datorită costului total al dozării markerilor tumorali CA 15-3 și CEA (50 de ron fiecare marker, în cadrul laboratoarelor Synevo), respectiv al fosfatazei

alcaline (15 ron, în cadrul laboratoarelor Synevo). Valorile crescute ale acestor markeri tumorali (CA 15-3, CEA) și ale fosfatazei alcaline au fost crescute, la momentul diagnosticării metastazelor osoase, cu ajutorul scintigrafiei. Aceasta metodă poate avea valoare predictivă, este fiabilă și poate influența diagnosticarea metastazelor osoase.

Acest studiu doctoral nu se dorește a fi exhaustiv, studiindu-se metodele uzuale de diagnostic și tratament, aplicate la pacienții cu cancer mamar complicat cu metastaze osoase, în cel mai mare centru oncologic din România, astfel poate fi folosit, ca și protocol terapeutic de medicii specializați pe această patologie oncologică.

Bibliografie selectivă

1. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, "Cancer statistics," *CA Cancer J. Clin*, pp.7–30, Jan.2018.
2. WHO:Geneva,Switzerland.Breastcancer.<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
3. R.M.Ferzoco, Kh..J.Ruddy, "Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: improving outcomes," *Breast Cancer (Dove Med Press)*, pp. 371–379, Nov. 2015.
4. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>
5. H.R. Harris, L. Bergkvist, A. Wolk, "Adherence to the world cancer research fund/ American institute for cancer research recommendations and breast cancer risk," *Int. J. Cancer*, pp.2657-2664, Nov. 2016.
6. B. Lim, G.N. Hortobagyi, "Current challenges of metastatic breast cancer," *Cancer Metastasis Rev*, pp.495-514, Apr. 2016.
7. R.E. Coleman, "Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity," *Clin Cancer Res*, pp. 6243-6249s, Dec. 2006.
8. M.L. Svendsen, H. Gammelager, C. Svaerke, et al, "Hospital visits among women with skeletal-related events secondary to breast cancer and bone metastases: a nationwide population-based cohort study in Denmark," *Clin. Epidemiol*, pp.97-103, May. 2013.
9. M.S. Aapro, R.E. Coleman, "Bone health management in patients with breast cancer: current standards and emerging strategies," *Breast*, pp. 8-19, Feb.2012.
10. Mr. Ataollahi, J. Sharifi, Mr. Paknahad, A. Paknahad, "Breast cancer and associated factors: a review," *J Med Life*, pp.6-11, Aug.2015.
11. Z. Bao-Ning, C. Xu-Chen, C. Jia-Yi, et al, "Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer," *Gland Surg*, pp.39-61, May.2012.
12. I. Popescu, C. Ciuce, "Tratat de chirurgie," *Editura Academiei Române*, pp.634-647, Feb.2012.
13. T.J. Whelan, J.P. Pignol, M.N. Levine, J.A. Julian, "Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer," *N Engl J Med*, pp.513-520, Feb.2010.

14. I. Holen, R.E. Coleman, "Bisphosphonates as treatment of bone metastases," *Curr Pharm Des*, pp.1262-1271, Nov.2010.
15. G. Steger, R. Bartsch, " Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion," *Ther Adv Med Oncol*, pp.233-243, Sep.2011.
16. M. Shuja, A.A. Elghazaly, A. Iqbal, R. Mohamed, "Efficacy of 8 Gy Single Fraction Palliative Radiation Therapy in Painful Bone Metastases: A Single Institution Experience," *Cureus*, pp.2036-2038, Jan.2018.
17. L. Miszczyk, A. Tukiendorf, A. Gaborek, J. Wydmanski, "An evaluation of half-body irradiation in the treatment of widespread, painful metastatic bone disease," *Tumori*, pp.813-821, Jun.2009.
18. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, Sl. Helle, et al, "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer," *N Engl J Med*, pp. 213-223, Jul.2013.
19. K. Liepe, "188Re-HEDP therapy in the therapy of painful bone metastases World journal of nuclear medicine," *World journal of nuclear medicine*, pp.133-138, Jul-Sep.2018.
20. M. Steensma, P.J. Boland, C.D. Morris, et al, "Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures," *Clin Orthop Relat Res*, pp.920-926, Mar.2012.
21. S.Walters, C.Maringe, J.Butler, B.Rachet, et al., Group T.I.M.W. Breast Cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population-based study. *Br. J. Cancer*. pp. 1195–1208, Feb.2013.
22. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Table 4.13: Cancer of the female breast (invasive) 5-year relative and period survival by race, diagnosis, year, age and stage at diagnosis, Apr.2015.
23. B. Yücel, S. Bahar, T. Kaçan, M.M. Seker, "Importance of metastasis site in survival of patients with breast cancer," *Austin J. Med. Oncol*, pp.2-7, Feb.2014.
24. <https://www.openoffice.org/license.html>
25. <https://www.R-project.org>
26. <http://www.jstatsoft.org/v36/i02/>
27. <https://CRAN.R-project.org>

28. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>
29. <https://cnsisp.insp.gov.ro/wp-content/uploads/2019/07/BI-CAUZE-DECES-2018.pdf>
30. M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, A.U. Khan, "Awareness and current knowledge of breast cancer," *Biol Res*, pp.50-63, Oct.2017.
31. F. Sebastiani, L. Cortesi, M. Sant, V. Lucarini, "Increased Incidence of Breast Cancer in Postmenopausal Women with High Body Mass Index at the Modena Screening Program," *J Breast Cancer*, pp.283-291, Sep.2016.
32. M. Yalaza, A. Inn, M. Bozer, "Male Breast Cancer," *J Breast Health*, pp.1-8, Jan.2016.
33. D. Zaha,"Significance of immunohistochemistry in breast cancer," *World J Clin Oncol*, pp.382-392, Aug.2014.
34. Z. Xiong, G. Deng, X. Huang, et al, " Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study," *Cancer Manage Res*, pp.287-295, Feb.2018.
35. P. Mantyh, "Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities," *Pain*, pp.S54-62, Dec.2013.
36. M. Szendroi, I. Antal, A. Szendroi, A. Lazary, et al, "Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine," *EFORT Open Rev*, pp.371-381, Sep.2017.
37. F.Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et all, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, pp.394-424. Sep.2018.
38. C. Pulido, I. Vendrell, A.R Ferreira, et al, " Bone metastasis risk factors in breast cancer," *Ecancermedicalscience*, pp.711-715, Jan.2017.
39. K.R. Hess, F.J Esteva, " Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, pp.449-455, Jan.2013.
40. Y. Husemann, J.B Geigl, F. Schubert, et al, " Systemic spread is an early step in breast cancer," *Cancer Cell*, pp.58-68, Jan.2008.
41. K.P. McGuire, A.A. Santillan, P.Kaur, T. Meade, " Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients," *Annals of surgical oncology*, pp.2682-2690, Aug.2009.

42. S.L. Gomez, D. Lichtensztajn, A.W. Kurian, M.L. Telli, "Increasing mastectomy rates for early-stage breast cancer? population-based trends from California," *Journal of Clinical Oncology*, pp.e155-e157, Feb.2010.
43. A. Recht, E.A. Comen, R.E. Fine, et al,"Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update," *J Clin Oncol*, pp.4431-4442, Sep.2016.
44. G.S. Karagiannis, j.S. Condeelis, M.H. Oktay, " Chemotherapy-induced metastasis: Mechanisms and translational opportunities," *Clin Exp Metastasis*, pp.269-284, Apr.2018.
45. H.T. Mouridsen, "Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial," *Breast Cancer Res Treat*, pp.19-29, Oct.2007.
46. S.Rummer, M.T. Hueman, N. Costantino, C.D. Shriver, et al, " Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability?," *Ecancermedicalscience*, pp.552-559, Jul.2015.
47. C. Massacesi, M.B. Rocchi, F. Marcucci, A. Pilone, et al, " Serum tumor markers may precede instrumental response to chemotherapy in patients with metastatic cancer," *Int J Biol Markers*, pp.295-300, Dec.2003.
48. Y.Yang, H. Zhang, M. Zgang, Q. Meng, et al, Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients," *Oncol Lett*, pp. 7549-7556, Oct.2017.
49. E. Curtit, F. Bazan, L. Chaigneau, G. Mouillet, et al, "Prolonged overall survival for patients with bone-only metastases at presentation of metastatic breast cancer," *Annals of Oncology*, pp. viii90-viii121, Oct.2018.
50. S. Dawood, K. Broglio, J. Ensor, G.N. Hortobagyi, "Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer," *Ann Oncol*, pp.2169-2174, Nov.2010.
51. A. Khafir, F. Lahiani, R. Bouzguenda, I. Ayedi, " Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience," *Rep Pract Oncol Radiother*, pp.127-132, Feb.2013.

52. Y. Gong, Y.R. Liu, P. Ji, X.Hu, et al, "Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study," *SCI Rep*, pp.10-18, Mar.2017.
53. Y. Shao, X. Sun, Y. He, C. Liu, et al, "Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer," *PloS One*, pp.133-!38, Jul.2015.
54. A. Parkes, C.L. Warneke, K. Clifton, A. Al-Awadhi, "Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases," *Oncologist*, pp.1282-1288, Nov.2018.
55. A.V. Karhade, Q.C.B.S. Thio, M. Kuverji, P.T. Ogink, et al, "Prognostic value of serum alkaline phosphatase in spinal metastatic disease.," *Br J Cancer*, pp.640-646, Mar.2019.