

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

***IMPACTUL INSUFICIENȚEI DE ORGAN ȘI AL METASTAZELOR ASUPRA  
CALITĂȚII VIEȚII PACIENTELOR CU CANCER MAMAR***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**Conf. Univ. (Hab) Dr. Verga Nicolae**

**Student – doctorand:**

**Miron căs. Ionescu Andreea-Iuliana**

2024

## MULȚUMIRI

Motto-ul meu de absolvire al Facultății de Medicină a fost scris pe tocă ”**Atinge steaua de neatins și nu-i uita pe cei ce au crezut în tine**”. Realizarea acestei teze de doctorat reprezintă ”**încă o atingere a unei stele de neatins**” cu ajutorul lui Dumnezeu și al unor oameni dragi sufletului meu.

Imi îndrept cuvintele de mulțumire și recunoștință către coordonatorul științific al acestei teze de doctorat **Conf. Univ. (Hab) Dr. Nicolae I. Verga** căruia îi sunt pe deplin recunoscătoare pentru toată răbdarea pe care a avut-o cu mine în toți acești ani, pentru încrederea pe care mi-a acordat-o, pentru că îmi oferea o idee și apoi îmi lăsa spațiul necesar să o dezvolt singură, pentru libertatea în ceea ce privește cercetarea, pentru fiecare gând pe care mi-l insufla să ating în viitoarea mea carieră, cele mai îndepărtate stele de atins. Însă, doresc să menționez faptul că ideea sindromului de insuficiență infraclinică de organ îi aparține în totalitate și reprezintă proprietatea sa intelectuală.

Dedic această teză de doctorat unor oameni extrem de dragi sufletului meu care au contribuit atât la formarea mea umană cât și la cea profesională și pe care doresc să îi nominalizez.

În primul rând doresc să îi mulțumesc fiului meu, Rafael Tudor Ionescu, care în ceea ce privește programul unui bebeluș este ”ceas elvetian”, dar și fiicei mele Jasmine-Andreea Ionescu pentru că a fost deosebit de cuminte și astfel am reușit să termin această teză de redactat.

Vreau să îi mulțumesc soțului meu, Radu Tudor Ionescu, pentru că este ajutorul meu potrivit în toate. Însă în mod special, în perioada în care am redactat această teză de doctorat și în același timp învățam și pentru examenul de specialitate a fost un tată extrem de implicat în creșterea copilului nostru, m-a înlocuit cu brio, fiind un soț extrem de suportiv. Îi mulțumesc pentru că mereu m-a îndrumat să am răbdare și oricât de greu ar fi, să țintesc cel mai înalt vârf, însă până ajung acolo, să fac lucrurile perfect. Îi mulțumesc pentru că prin propriul exemplu m-a învățat să fiu un mentor corect și să investesc în generațiile care vin pentru că doar așa va exista o evoluție calitativă.

De asemenea, îi mulțumesc prietenei mele cele mai bune, Ruxandra Mitre pentru îndelunga răbdare pe care a avut-o mereu cu mine, pentru fiecare moment în care m-a lipit la loc atunci când eram în mii de bucăți, pentru fiecare moment în care îmi arăta luminița de la capătul tunelului și îmi amintea cât de multe pot realiza! Mulțumesc Universului că am o prietenă adevărată și trebuie să recunosc faptul că ești unică pentru că poți fi în același timp și o oncogenă și o genă suppressor tumorală.

Cu ocazia aceasta, vreau să îi mulțumesc colegului meu, Horia Lișcu, pentru că am pornit împreună pe drumul doctoratului și oricât de greu a fost, ne-am sprijinit și motivat unul pe celălalt și uneori în pași de țestoasă, alteori în salt de canguri am ajuns împreună la linia de final. Îți mulțumesc pentru fiecare încurajare, pentru fiecare moment de susținere!

Vreau să le mulțumesc studenților mei, Alexandra Anghel, Cătălin Anghel, Lucian Antone-Iordache, Ionuț Atasiei și Andrei Barnonschi pentru că au scos la lumină latura mea de mentor și am avut șansa de a îndruma niște tineri curioși, deștepți, corecți și cel mai important devotați actului medical. Oriunde vă va duce viața, să rămâneți la fel, căci aveți toate calitățile să cuceriți cele mai înalte vârfuri și să atingeți stelele de neatins. Voi sunteți viitorul medicinei de mâine, iar eu, cred în voi!

Mulțumesc părinților mei pentru omul care am devenit la ora actuală, însă vreau să îi mulțumesc în mod deosebit mamei mele pentru că a fost motorul vieții mele, pentru că a crezut în mine și atunci când eu nu mai credeam și pentru că mereu am fost centrul universului ei. De asemenea, îi sunt recunoscătoare pentru că mi-a impus să fiu independentă și m-a învățat că atunci când o lume întreagă îmi spune că NU POT, de fapt să știi că atunci pot cel mai mult și să accelerez motorul pentru a atinge steaua de neatins.

Doresc să mulțumesc Conducerii Spitalului Clinic Colțea pentru aprobarea efectuării acestor studii în cadrul secției de Oncologie.

De asemenea, doresc să mulțumesc Societății Naționale de Oncologie Medicală din România, pentru inițiativa de a stimula tinerii oncologi spre cercetare.

Mulțumesc membrilor viitoarei comisii de susținere pentru interesul de a verifica și nota această teză de doctorat cât și pentru timpul acordat.

Muțumesc atât Conducerii Școlii Doctorale cât și domnului Prof. Dr. Univ. Jinga Viorel, Rectorul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila pentru că au avut mereu ușile deschise pentru orice întrebare, dar și rezolvare la orice problemă.

În final, aș dori să închei spunând că adevărata valoare a unui lucru se vede în finalul său, nu în începutul acestuia.

# Contents

Introduction .....	16
<b>I. General Part .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Artificial intelligence in early detection of clinical multiple organ failure in breast cancer patients .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1. Introduction .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2. Materials and Methods.....</b>	<b>23</b>
1.2.1. A new perspective on subclinical MOF in oncology.....	23
1.2.2. Summarizing the current knowledge and identifying gaps in the literature ..	23
1.2.3. Research method.....	23
<b>1.3. Results .....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.1. Multiple Organ Failure in Oncologic and Non-Oncologic Patients .....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.1.1. Epidemiology .....</b>	<b>33</b>
1.3.1.1.1. <i>The epidemiology of breast cancer .....</i>	<i>33</i>
1.3.1.1.2. <i>Frequency of MODS in oncologic patients .....</i>	<i>35</i>
1.3.1.1.3. <i>Risk factors of MODS in oncologic patients .....</i>	<i>36</i>
1.3.1.1.4. <i>Mortality of MODS in oncologic patients .....</i>	<i>37</i>
<b>1.3.1.2. Pathogenesis .....</b>	<b>38</b>
1.3.1.2.1. <i>Dysregulated immune response and inflammation .....</i>	<i>39</i>
1.3.1.2.2. <i>Hypoxia.....</i>	<i>41</i>
1.3.1.2.3. <i>Apoptosis .....</i>	<i>42</i>
1.3.1.2.4. <i>Gut dysfunction .....</i>	<i>43</i>
1.3.1.2.5. <i>Endothelial Damage and Microcirculatory Damage .....</i>	<i>44</i>
1.3.1.2.6. <i>Genes .....</i>	<i>44</i>
<b>1.3.1.3. Clinical Syndrome.....</b>	<b>45</b>
1.3.1.3.1. <i>Respiratory .....</i>	<i>45</i>
1.3.1.3.2. <i>Kidney.....</i>	<i>46</i>
1.3.1.3.3. <i>Liver .....</i>	<i>47</i>

1.3.1.3.4. Cardiocirculatory system.....	47
1.3.1.3.5. Brain.....	48
<b>1.3.1.4. Management of MODS.....</b>	<b>49</b>
<i>1.3.1.4.1. Prevention.....</i>	<i>50</i>
<i>1.3.1.4.2. Conventional Therapies Antibiotics, antifungals, and antivirals. ....</i>	<i>50</i>
<i>1.3.1.4.3. Hemodynamic management.....</i>	<i>51</i>
<i>1.3.1.4.4. Ventilation .....</i>	<i>51</i>
<i>1.3.1.4.5. Additional Therapies.....</i>	<i>52</i>
<b>1.3.2. Quality of Life.....</b>	<b>53</b>
<b>1.3.3. Analysis of AI-Based Clustering .....</b>	<b>56</b>
<b>1.3.4. Future Directions.....</b>	<b>61</b>
<b>1.3.5. Conclusions.....</b>	<b>62</b>
<b>II. Personal Contributions .....</b>	<b>64</b>
<b>2. Work hypothesis and general objective.....</b>	<b>64</b>
<b>2.1. Working Hypothesis .....</b>	<b>64</b>
<b>2.2. General study objectives.....</b>	<b>64</b>
<b>3. General methodology of the research .....</b>	<b>66</b>
<b>3.1. General description .....</b>	<b>66</b>
<b>3.2. Research protocol – first retrospective study.....</b>	<b>66</b>
<b>3.3. Research protocol- second retrospective study .....</b>	<b>67</b>
<b>3.4. Research protocol – the prospective study.....</b>	<b>68</b>
<b>3.5. Statistical analysis.....</b>	<b>77</b>
<b>4. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania: Impact on Survival and Risk of Organ Failure .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1. Introduction.....</b>	<b>78</b>
<b>4.2. Materials and Methods.....</b>	<b>79</b>
<b>4.2.1. Inclusion Criteria .....</b>	<b>80</b>

4.2.2. Exclusion Criteria .....	80
4.2.3. Treatment .....	80
4.2.4. Treatment Monitoring .....	80
4.2.5. Study Limitations .....	81
<b>4.3. Results .....</b>	<b>81</b>
<b>4.4. Discussion.....</b>	<b>101</b>
<b>4.5. Conclusions .....</b>	<b>104</b>
<b>5. Analysis of Organ Failures and Organ Failure-Related Syndromes in Breast Cancer Patients: A Retrospective Observational Study .....</b>	<b>106</b>
<b>5.1 Introduction.....</b>	<b>106</b>
<b>5.2. Materials and method: .....</b>	<b>106</b>
<b>5.3. Results .....</b>	<b>108</b>
<b>5.3. Discussion.....</b>	<b>114</b>
5.3.1. Heart failure.....	114
5.3.2. Respiratory Failure .....	115
5.3.3. Kidney Failure .....	115
5.3.4. Liver Failure .....	116
5.3.5. Cardiopulmonary Syndrome .....	116
5.3.6. Cardiorenal Syndrome .....	117
5.3.7. Cardiohepatic Syndrome .....	118
5.3.8. Hepatorenal Syndrome.....	119
5.3.9. Hepatopulmonary Syndrome.....	119
5.3.10. Renopulmonary syndrome .....	120
<b>5.5. Conclusions .....</b>	<b>120</b>
<b>6. Evaluating the Influence of Organ Failure and Metastases on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Prospective Study Using EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR45 .....</b>	<b>122</b>
<b>6.1. Introduction.....</b>	<b>122</b>

<b>6.2. Materials and Methods</b> .....	123
6.2.1. Ethical Considerations .....	129
6.2.2. Statistical Analysis.....	129
6.2.3. Study Limitations .....	130
<b>6.3. Results</b> .....	130
<b>6.4. Discussion</b> .....	147
6.4.1. Survival Analysis.....	147
6.4.2. Analysis of QoL Results Using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45 Questionnaires.....	147
6.4.3. Age and Menopausal Status .....	148
6.4.4. Cancer Staging.....	148
6.4.5. Type of Surgery .....	149
6.4.6. Quality of Life of Patients with Breast Cancer and Organ Failure .....	150
6.4.6.1. Heart Failure .....	151
6.4.6.2. Renal Failure .....	151
6.4.6.3. Neurologic Dysfunction.....	152
6.4.6.4. Liver Failure .....	153
6.4.6.5. Respiratory Failure .....	153
6.4.7. Patients with Osseous and Non-Osseous Metastases .....	155
<b>6.5. Conclusions</b> .....	155
<b>7. Conclusions and personal contributions</b> .....	157
<b>7.1. Conclusions</b> .....	157
<b>7.1.1. Artificial Intelligence in the Early Detection and Prediction of Multiple         Organ Failure in Breast Cancer</b> .....	158
<b>7.1.2. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic         Breast Cancer in Romania: Impact on Survival and Risk of Organ Failure.</b>	159
<b>7.1.3. Analysis of Organ Failures and Organ Failure-Related Syndromes in         Breast Cancer Patients: A Retrospective Observational Study</b> .....	160



<b>7.1.4. Evaluating the Influence of Organ Failure and Metastases on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Prospective Study Using EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR45.....</b>	<b>160</b>
<b>7.2. Personal contributions.....</b>	<b>161</b>
<b>Bibliography .....</b>	<b>163</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>174</b>

## LIST OF SCIENTIFIC PUBLISHED PAPERS

### LIST OF ISI ARTICLES COMPRISING THIS DOCTORAL THESIS

- 1 **Prediction of Subclinical and Clinical Multiple Organ Failure Dysfunction in Breast Cancer Patients—A Review Using AI Tools**, Ionescu (Miron), A.-I.; Atasiei, D.-I.; Ionescu, R.-T.; Ultimeșcu, F.; Barnonschi, A.-A.; Anghel, A.-V.; Anghel, C.-A.; Antone-Iordache, I.-L.; Mitre, R.; Bobolocu, A.M.; et al. *Cancers* **2024**, *16*, 381. <https://doi.org/10.3390/cancers16020381> (pg. 21)
- 2 **Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania**. Miron, A.-I.; Anghel, A.-V.; Barnonschi, A.-A.; Mitre, R.; Liscu, H.-D.; Găinariu, E.; Pătru, R.; Coniac, S. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1938 <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111938> (pg 80)
- 3 **Assessing the Impact of Organ Failure and Metastases on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Prospective Study Based on Utilizing EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45 Questionnaires in Romania** Ionescu, A.-I.; Anghel, A.-V.; Antone-Iordache, I.-L.; Atasiei, D.-I.; Anghel, C.-A.; Barnonschi, A.-A.; Bobolocu, A.-M.; Verga, C.; Șandru, F.; Lișcu, H.-D. *J. Pers. Med.* **2024**, *14*, 214. <https://doi.org/10.3390/jpm14020214> (pg 123)

### LIST OF ISI ARTICLES PUBLISHED DURING THE DOCTORAL STUDIES

- 1 **The Intersection of Dermatological Dilemmas and Endocrinological Complexities: Understanding Necrobiosis Lipoidica—A Comprehensive Review**. Ionescu, C.; Petca, A.; Dumitrașcu, M.C.; Petca, R.-C.; Ionescu, A.I.; Șandru, F. *Biomedicines* **2024**, *12*, 337. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020337>
- 2 **Challenges and Limitations of Endocrine Toxicity Evaluation in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy—Retrospective Study from a Tertiary-Level Hospital in Romania**. Coniac, S.; Costache Outas, M.C.; Pirvu, E.-E.; Patru, R.-I.; Gainariu, E.; Aldea, C.; Iorga, P.G.; Ambroci, M.; Liscu, H.-D.; Miron, A.-I.; et al. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1788. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101788>
- 3 **The Conditioning of Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Rectal Cancer Determined by Postoperative Pathological Characteristics in Romania** Liscu, H.-D.; Liscu, B.-R.; Mitre, R.; Anghel, I.-V.; Antone-Iordache, I.-L.; Balan, A.;

- Coniac, S.; Miron, A.-I.; Halcu, G. *Medicina* **2023**, *59*, 1224. <https://doi.org/10.3390/medicina59071224>
- 4 **Cutaneous Manifestations in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED): A Comprehensive Review.** Sandru, F.; Petca, R.-C.; Dumitrascu, M.C.; Petca, A.; Ionescu, A.-I.; Baicoianu-Nitescu, L.-C. *Biomedicines* **2024**, *12*, 132. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010132>
  - 5 **Frontal Fibrosing Alopecia and Reproductive Health: Assessing the Role of Sex Hormones in Disease Development** Roman, A.-M.; Petca, R.-C.; Dumitraşcu, M.C.; Petca, A.; Ionescu, A.-I.; Şandru, F. *J. Pers. Med.* **2024**, *14*, 72. <https://doi.org/10.3390/jpm14010072>
  - 6 **Multimodal Multi-Head Convolutional Attention with Various Kernel Sizes for Medical Image Super-Resolution.** Georgescu, M.-I.; Ionescu, R.T.; Miron, A.-I.; Savencu, O.; Ristea, N.-C.; Verga, N.; Khan, F.S. In Proceedings of the 2023 IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV), Waikoloa, HI, USA, 2–7 January 2023; pp. 2194–2204
  - 7 **Diversity-Promoting Ensemble for Medical Image Segmentation.** Georgescu, M.-I.; Ionescu, R.T.; Miron, A.I. In Proceedings of the 38th ACM/SIGAPP Symposium on Applied Computing, Tallinn, Estonia, 27–31 March 2023; Association for Computing Machinery: New York, NY, USA, 2023; pp. 599–606
  - 8 **CyTran: A Cycle-Consistent Transformer with Multi-Level Consistency for Non-Contrast to Contrast CT Translation.** Ristea, N.-C.; Miron, A.-I.; Savencu, O.; Georgescu, M.-I.; Verga, N.; Khan, F.S.; Ionescu, R.T. *Neurocomputing* **2023**, *538*, 126211.
  - 9 **Medical module for Hyper-Fractal Analysis,** Computer Physics Communications I.V. Grossu, O. Savencu, A.I. Miron, C. Besliu, N. Verga, Volume 273, 2022, 108255, ISSN 0010-4655, <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2021.108255>
  - 10 **The Impact on Survival of Neoadjuvant Treatment Interruptions in Locally Advanced Rectal Cancer Patients.** Lişcu, H.-D.; Antone-Iordache, I.-L.; Atasiei, D.-I.; Anghel, I.V.; Ilie, A.-T.; Emamgholivand, T.; Ionescu, A.-I.; Şandru, F.; Pavel, C.; Ultimeşcu, F. *J. Pers. Med.* **2024**, *14*, 266. <https://doi.org/10.3390/jpm14030266>
  - 11 **Metastatic Nodular Melanoma with Angiosarcomatous Transdifferentiation— A Case Report and Review of the Literature.** Dumitru, A.V.; Țăpoi, D.A.; Costache, M.; Ciongariu, A.M.; Ionescu, A.I.; Liscu, H.D.; Alius, C.; Tampa, M.; Marin, A.; Furtunescu, A.R. *Diagnostics* **2024**, *14*, 1323. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131323>

# ***„IMPACTUL INSUFICIENȚEI DE ORGAN ȘI AL METASTAZELOR ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENTELOR CU CANCER MAMAR”***

## **Introducere**

Teza de doctorat actuală se concentrează pe una dintre cele mai frecvente localizări maligne la nivel mondial, cancerul de sân, având ca motivație nevoia de a înțelege mai bine impactul sindromului insuficienței subclinice de organ asupra calității vieții și supraviețuirii pacienților. Insuficiența de organ, atât subclinică, cât și clinică, reprezintă o provocare majoră în tratamentul pacienților oncologici, având un impact semnificativ asupra prognosticului și calității vieții acestora. Studiul este motivat de lacunele existente în literatura de specialitate privind diagnosticarea și gestionarea acestor condiții la paciențele cu cancer de sân. [1]

Diagnosticul tardiv al cancerului de sân este determinat de debutul insidios al bolii și de lipsa unor programe naționale eficiente de screening. Acești factori conduc la identificarea bolii în stadii avansate, când opțiunile terapeutice sunt limitate, iar șansele de supraviețuire sunt considerabil reduse. Acest context se reflectă în valorile ridicate ale morbidității și mortalității asociate cancerului de sân, observabile atât în România, cât și la nivel global. [2, 3].

Tema cercetării noastre prezintă o relevanță deosebită, având în vedere că neoplasmul mamar este una dintre cele mai frecvente malignități în rândul femeilor și constituie o cauză majoră de deces. Inovația acestei cercetări rezidă în aplicarea tehnologiilor avansate de inteligență artificială pentru analiza datelor din literatura de specialitate, facilitând identificarea unor modele predictive pentru progresia bolii de la insuficiența subclinică de organ la cea clinică, manifestă.

Relevanța contemporană a temei este amplificată de legătura strânsă dintre inflamație, răspunsurile imunitare alterate și insuficiența subacută de organ, aspecte predominante atât în contextul cancerului, cât și al sindromului de insuficiență multiplă de organ. Inflamația cronică și răspunsurile imunitare deficitare joacă un rol crucial în disfuncția organelor asociată cu cancerul, contribuind la dezvoltarea și progresia tumorilor, afectând funcționalitatea celulară și tisulară. Pornind de la sindromul de insuficiență multiplă de organ, cunoscut și studiat de câteva decenii, se poate realiza o analiză retrospectivă a proceselor sale evolutive, încercând să descriem sau să

observăm sindromul de insuficiență infraclinică de organ, punctul de plecare al unei insuficiențe de organ. Diferența dintre aceste două condiții constă în severitatea și manifestarea simptomelor. Sindromul de insuficiență infraclinică de organ este o formă mai subtilă și mai puțin evidentă de insuficiență multiplă de organ, cu potențial de reversibilitate, fiind compensată de organism prin homeostazia proprie. Astfel, simptomele nu sunt suficient de evidente pentru a fi detectate prin teste clinice obișnuite.

Quantificarea acestui sindrom se dovedește provocatoare din cauza absenței simptomelor manifeste, ceea ce duce la progresia discretă prin diferite stadii până la atingerea stării de insuficiență multiplă de organ. Diagnosticul sindromului de insuficiență subclinică de organ necesită utilizarea extensivă a examinării de laborator, investigațiilor medicale, tehnicilor imagistice și instrumentelor inovative avansate, precum inteligența artificială (IA), pentru a detecta acele modificări subtile legate de disfuncția organelor înainte ca pacientul să prezinte simptome vizibile și, prin efectul de domino, să dezvolte insuficiența multiplă de organ. Această abordare ar contribui semnificativ la îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții pacienților cu cancer mamar, subliniind importanța diagnosticului precoce și a intervențiilor terapeutice timpurii. [4,5].

Preocupările internaționale și naționale vizează îmbunătățirea îngrijirii pacienților oncologici și reducerea mortalității asociate cancerului mamar. La nivel internațional, există numeroase studii care investighează problematica insuficienței de organ în oncologie, însă multe aspecte sunt neelucidate. La nivel național, cercetarea actuală poate contribui la dezvoltarea unor strategii pilot pentru abordarea pacienților cu cancer mamar, cu scopul de a crește supraviețuirea și calitatea vieții acestora.

Cercetarea prezentă își propune să studieze impactul insuficienței multiple de organ (IMO) și al metastazelor asupra calității vieții și supraviețuirii pacienților cu cancer mamar.

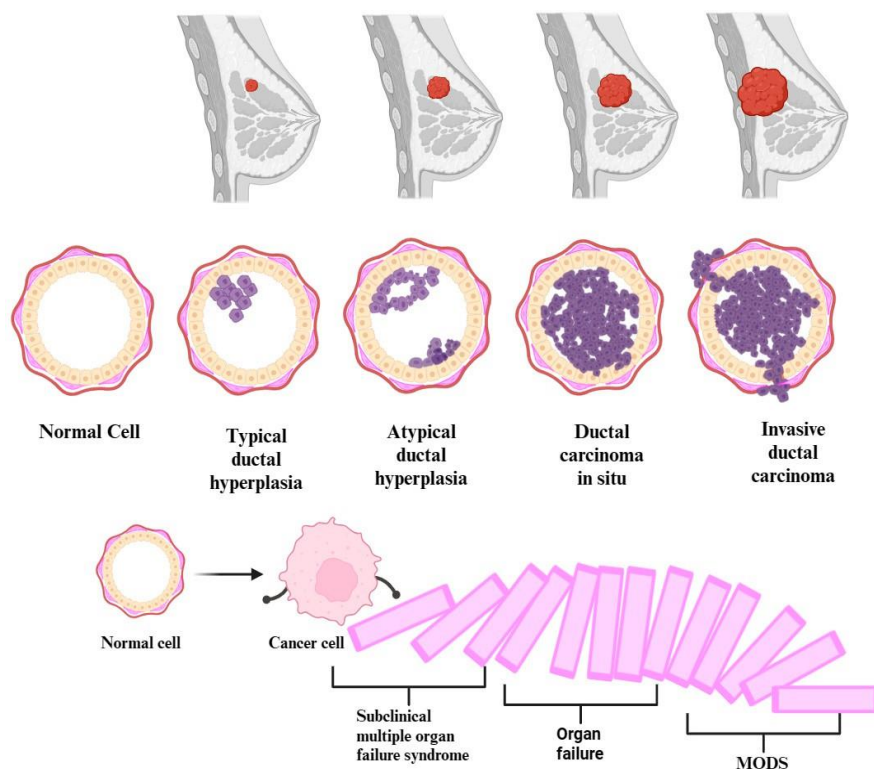
Teza de doctorat este structurată în două părți. Partea generală constă dintr-un singur capitol în care au fost utilizate tehnici de inteligență artificială (AI) pentru a sintetiza cele mai relevante date dintr-un număr mare de articole, oferind o nouă perspectivă asupra insuficienței multiple de organ (IMO) și descriind existența sindromului de insuficiență

subclinică de organ la pacienții cu cancer mamar. Partea specială este alcătuită din rezultatele celor 3 studii efectuate pe 981 de paciente cu cancer mamar internate în Spitalul Clinic Colțea în perioada 1 ianuarie 2019- 1 octombrie 2023.

## **I. PARTEA GENERALĂ**

### **Capitolul 1. Inteligența artificială în detectarea precoce a insuficienței multiple de organ clinică la pacientele cu cancerul mamar**

Scopul prezentei cercetări a fost de a sublinia existența sindromului infraclinic de insuficiență de organ și de a propune o perspectivă nouă asupra insuficienței multiple de organ clinică la pacientele cu cancerul mamar. Leziunile precursorale ale cancerului de sân (hiperplazia ductală tipică, hiperplazia ductală/lobulară atipică) și sindromul infraclinic de insuficiență multiplă de organe constituie stadii incipiente în anumite boli. Aceste stadii se caracterizează prin alterări care se manifestă înainte ca simptomele aparente să devină evidente clinic sau identificabile prin metode convenționale de diagnostic. În egală măsură, cancerul și sindromul de insuficiență multiplă de organ (IMO) sunt boli progresive. La început, homeostazia organismului nu este alterată de factori infecțioși sau neinfecțioși, astfel, apariția modificărilor fiziopatologice, care pot porni de la nivel genetic și până la manifestarea clinică, face ca IMO să evolueze de la un sindrom infraclinic de insuficiență de organ, prin efectul de domino, până la o insuficiență acută, clinică, multiplă de organe, care va duce la o boală severă sau chiar deces. Cancerul de sân progresează treptat prin alterări genetice și moleculare, trecând de la stadiul inițial, de hiperplazie până la cancerul de sân metastatic avansat.(Figura 1.)



**Figura 1.** Dezvoltarea IMO pornind de la sindromul de insuficiență infraclinică multiplă de organe în contextul evoluției naturale a cancerului de sân.- Imagine desenată în programul BioRender.

Această lucrare a folosit tehnici de inteligență artificială (AI) pentru a grupa și analiza articolele de cercetare referitoare la sindromul disfuncției multiple de organ (MODS). Prin utilizarea tehnicilor de clustering, AI a permis identificarea unor grupuri de articole cu similitudini ridicate în cadrul fiecărui grup, facilitând astfel o înțelegere mai clară a subiectelor și a tendințelor din literatura de specialitate. Această analiză, oferă informații valoroase despre genele specifice, markerii moleculari și parametrii biochimici asociați insuficienței multiple de organ la pacientele cu cancer mamar. De asemenea, se ilustrează date privind epidemiologia cancerului mamar atât la nivel mondial cât și în România în ultimii ani, dar și epidemiologia, patogeneza, sindroamele clinice și managementul pacienților oncologici cu IMO. Căile de patogeneză au fost studiate pe larg în ultima vreme, căutându-se o înțelegere mai profundă a celulelor și moleculelor care ar putea beneficia de terapii noi. Rezultatele evidențiază o lipsă semnificativă în managementul IMO, subliniind nevoia continuă de cercetare pentru a oferi un tratament adecvat, pentru a opri procesul de degradare în lanț al sistemelor de organe, pentru a îmbunătăți atât tratamentul oncologic, cât și cel non-oncologic și



pentru a crește calitatea vieții pacienților. În ciuda eforturilor depuse, calitatea vieții în rândul pacienților cu cancer mamar rămâne neschimbată, iar în România este mai scăzută față de media Europei. Deși este recunoscută în practică existența sindromului infraclinic de insuficiență de organ, metodologiile actuale de diagnosticare se dovedesc insuficiente pentru identificarea exactă a acestuia. Prin urmare, concluzionăm că este nevoie de noi metode de diagnostic pentru a permite medicilor să diagnosticheze și să gestioneze eficient acest sindrom.

## **II. CONTRIBUTII PERSONALE**

### **Capitolul 2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării**

Ipoteza principală a tezei este că insuficiența infraclinică de organ reprezintă o stare patologică, însă neobservată clinic datorită faptului că homeostazia organismului compensează prin mecanisme proprii deficitul, dar în timp, prin efectul de domino ajunge la insuficiența acută, clinică, multiplă de organe, având efecte negative asupra calității vieții și supraviețuirii pacienților. Se presupune că utilizarea tehnicilor de inteligență artificială (IA) pentru analiza datelor din literatura de specialitate va permite identificarea unor modele care să descrie această stare premergătoare insuficienței clinic de organ, precum și să diagnosticheze și să gestioneze insuficiența multiplă de organ clinică la pacientele cu cancer mamar. În plus, tratamentul cu inhibitori de CDK4/6 în asociere cu hormonoterapie, ca tratament de primă linie pentru pacientele cu cancer de sân metastatic HR+/HER2-, poate influența monitorizarea și gestionarea disfuncțiilor de organ, îmbunătățind astfel prognosticul și calitatea vieții acestor paciente. De asemenea, analiza pe perechi a insuficientelor de organ, cum ar fi sindroamele cardio-pulmonare și cardio-renale, evidențiază importanța unei abordări multidisciplinare a pacientelor oncologice. Utilizarea chestionarelor EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR45, oferă o evaluare mai precisă a impactului tratamentului și a insuficienței de organ asupra acestor paciente, îmbunătățind astfel gestionarea clinică și calitatea vieții.

#### **Obiectivele generale ale cercetării**

1. Utilizarea tehnicilor de inteligență artificială pentru a grupa și analiza literatura de specialitate, descriind sindromul infraclinic de insuficiența de organ și studiind insuficiențele clinice de organ la pacientele cu cancer mamar.
2. Evaluarea influenței insuficientelor de organ asupra supraviețuirii în rândul pacientelor cu cancer mamar metastatic HR+ și HER2- supuse tratamentului cu inhibitori CDK4/6 în asociere cu terapia hormonală.
3. Analiza insuficiențelor de organe pe perechi, identificând sindromul cardio-pulmonar, sindromul cardio-renal, sindromul cardio-hepatic, sindromul hepato-renal, sindromul hepato-pulmonar și sindromul reno-pulmonar la pacientele cu cancer mamar.

4. Utilizarea chestionarelor EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR45 pentru o evaluare amănunțită și cuprinzătoare a QoL a pacienților cu cancer mamar în România
5. Evaluarea disfuncțiilor organelor (cardiace, respiratorii, renale, neurologice, hepatice, gastrointestinale) și corelarea acestora cu datele privind calitatea vieții.
6. Evaluarea ratei de supraviețuire a pacienților cu cancer mamar din lotul studiat.

### **Capitolul 3. Metodologia generală a cercetării**

Partea specială a acestei teze de doctorat a fost realizată în Clinica de Oncologie Medicală a Spitalului Clinic Colțea, cuprinzând o cohortă totală de 981 de paciente cu cancer mamar în diferite stadii de evoluție tratate în perioada 1 ianuarie 2019- 1 octombrie 2023. De asemenea, cohorta totală de 981 de paciente a fost analizată în 3 studii de cercetare, două restrospective în perioada 1 ianuarie 2019- 30 martie și unul prospectiv în perioada august-septembrie 2023 cuprinzând 874 paciente cu cancer mamar în diferite stadii de evoluție.

Metoda de cercetare adoptată pentru studiul prospectiv a fost una observațională, utilizând chestionare de calitate a vieții validate și traduse în limba română (EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR45). Fiecare pacient a fost informat complet cu privire la detaliile și obiectivele studiului și a semnat consimțământul informat de participare (Anexa 1 din teza de doctorat).

Cele 3 studii au avut propriul protocol de cercetare, propriile criterii de includere și excludere. Toate pacientele au fost de rasa caucaziană și de etnie română.

Prezenta cercetare a primit aprobarea Comitetului de Etică a Spitalului Clinic Colțea-București, conform deciziei nr. 19091/5.10.2021.

Analiza datelor din literatura de specialitate a fost realizată prin tehnici avansate de inteligență artificială, iar statisticile descriptive și inferențiale pentru a identifica modelele relevante și corelațiile dintre variabilele studiate au fost efectuate cu ajutorul programelor JASP versiunea 0.18.2 și IBM SPSS versiunea 29.

## **Capitolul 4. Rezultatele reale ale tratamentului cu inhibitori CDK4/6 în cancerul mamar metastatic în România: impactul asupra supraviețuirii și riscul de insuficiență organică**

Această lucrare a investigat rezultatele reale ale tratamentului cu inhibitori de CDK4/6 la pacientele cu cancer mamar metastatic HR+ HER2-, tratate în cadrul Spitalului Clinic Colțea din București. Studiul retrospectiv, desfășurat între 2019-2023, a inclus 107 paciente care au primit inhibitori CDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib și Abemaciclib) în combinație cu terapie hormonală. Scopul principal al cercetării a fost calcularea supraviețuirii mediane fără progresie (PFS) și compararea acesteia cu datele obținute din alte studii clinice randomizate.[4,5]

Rezultatele studiului au arătat o supraviețuire fără progresie mediană de 17 luni, comparativ cu 25,3 luni raportate în studiile clinice. Deși nu s-au observat diferențe majore față de rezultatele studiilor clinice randomizate, studiul a evidențiat importanța monitorizării riguroase a funcției pulmonare și cardiace, având în vedere că mai mult de jumătate dintre paciente au prezentat insuficiență respiratorie și cardiacă în timpul tratamentului.

Palbociclibul a fost asociat frecvent cu disfuncții gastrointestinale, hepatice și respiratorii, comparativ cu Ribociclib și Abemaciclib, probabil datorită numărului mai mare de paciente din lotul nostru, tratate cu acest inhibitor. Chiar dacă nu au fost observate diferențe semnificative statistic între distribuțiile insuficiențelor de organ pentru fiecare inhibitor CDK4/6, prezența multiplelor insuficiențe indică un prognostic mai sever și necesită o atenție sporită din partea echipelor medicale.[6,7]

Studiul sugerează că pacientele cu metastaze viscerale au un risc mai mare de a dezvolta insuficiențe de organ, în special respiratorii și cardiace, subliniind necesitatea personalizării strategiilor de tratament în funcție de vulnerabilitățile individuale ale pacientelor. Monitorizarea atentă a funcțiilor vitale și ajustarea rapidă a tratamentului în caz de insuficiență sunt esențiale pentru managementul eficient al acestor paciente.[8,9]

## **Capitolul 5. Analiza insuficienței organelor și a sindroamelor legate de insuficiența organelor la pacienții cu cancer mamar: Un studiu observațional retrospectiv**

Studiul prezentat analizează insuficiențele de organ și sindroamele asociate acestora la pacientele cu cancer mamar, printr-un studiu observațional retrospectiv realizat între 2019 și 2023 la Spitalul Clinic Colțea din București. Sindromul de insuficiență multiplă de organ (MODS) este o cauză majoră de mortalitate atât la pacienții oncologici, cât și la cei non-oncologici, fiind caracterizat prin disfuncția simultană a două sau mai multe organe, adesea declanșată de un răspuns inflamator sistemic sever, șoc septic sau hipoxie. La pacienții oncologici, MODS poate fi agravat de factori specifici bolii și tratamentului, inclusiv infecții secundare, toxicitatea indusă de chimioterapie și efectele secundare ale terapiilor țintite.

Studiul a inclus 880 de paciente cu cancer mamar, analizând prezența insuficiențelor cardiace, pulmonare, renale și hepatice, precum și combinațiile acestor insuficiențe, cum ar fi sindromul cardio-pulmonar, cardio-renal, cardio-hepatic, hepato-renal, hepato-pulmonar și reno-pulmonar. Rezultatele au arătat că insuficiența cardiacă a fost cea mai frecventă, fiind prezentă la 45,57% dintre paciente, urmată de insuficiența respiratorie (20,22%), renală (20,90%) și hepatică (18,30%). În mod particular, studiul a relevat că sindromul cardio-renal a fost cel mai frecvent întâlnit (12,95%), urmat de sindromul cardio-pulmonar (10,57%) și sindromul hepato-renal (5,34%), subliniind necesitatea monitorizării stricte a acestor complicații în tratamentul cancerului mamar.

Concluziile subliniază necesitatea unei monitorizări atente a funcțiilor organelor vitale în timpul tratamentelor oncologice, în special în contextul tratamentelor agresive. De asemenea, studiul recomandă o abordare multidisciplinară în gestionarea pacientelor cu cancer mamar, colaborarea între oncologi, cardiologi, hepatologi și pneumologi fiind esențială pentru optimizarea tratamentului și îmbunătățirea prognosticului. Studiul evidențiază, de asemenea, importanța continuării cercetării pentru a înțelege mai bine patofiziologia sindroamelor de insuficiență de organ și pentru a dezvolta intervenții terapeutice mai eficiente care să contribuie la creșterea supraviețuirii și la îmbunătățirea calității vieții acestor paciente.[10-16]

## **Capitolul 6. Evaluarea influenței insuficienței organice și a metastazelor asupra calității vieții la pacienții cu cancer mamar: Un studiu prospectiv utilizând EORTC QLQ-C30 și QLQ-BR45**

Acest studiu, desfășurat la Spitalul Clinic Colțea din București, a evaluat impactul insuficiențelor de organ și al metastazelor asupra calității vieții (QoL) la pacientele cu cancer mamar, folosind chestionarele EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR45. Studiul prospectiv, desfășurat între ianuarie 2019 și octombrie 2022, a inclus 607 participante eligibile dintr-un total de 874, după excluderea celor 201 decese și 66 de refuzuri. Rezultatele au indicat diferențe semnificative statistic în diverse aspecte ale QoL la pacientele care au suferit insuficiență cardiacă, inclusiv funcționarea fizică, durerea, insomnia, starea generală de sănătate și scorul general. Insuficiența renală a afectat semnificativ funcționarea fizică, imaginea corporală, funcționarea sexuală și simptomele endocrine sexuale, iar insuficiența respiratorie a demonstrat diferențe semnificative în mai multe domenii ale QoL. De asemenea, pacientele cu metastaze osoase au raportat o funcționare fizică redusă și o intensificare a durerii.

Studiul a relevat o speranță de viață la 5 ani de 68,8%, cu rate de supraviețuire de 93,8% pentru stadiul I, 86,3% pentru stadiul II și 77,2% pentru stadiul III al cancerului mamar. Pacientele cu cancer metastatic au avut o rată de supraviețuire de 35,6% pe o perioadă de 45 de luni, cu o supraviețuire mediană de 36 de luni.

Concluziile subliniază necesitatea integrării evaluărilor standardizate ale QoL în practica clinică de la diagnosticul inițial și pe parcursul monitorizării. Studiul evidențiază impactul semnificativ al insuficiențelor de organ asupra QoL și necesitatea cercetărilor viitoare care să vizeze intervenții farmacologice și non-farmacologice pentru îmbunătățirea calității vieții, creșterea aderenței la tratament și, în final, îmbunătățirea ratelor de supraviețuire la pacientele cu cancer mamar.[17-23]

## Capitolul 7. Concluzii și contribuții personale

### Concluzii

Teza de doctorat a evidențiat legătura dintre insuficiența organică subclinică, insuficiența organică multiplă și impactul asupra calității vieții și supraviețuirii pacienților cu cancer mamar. De asemenea, cercetarea a urmărit să identifice potențiale modele predictive pentru progresia bolii de la insuficiența subclinică la cea manifestă clinic, utilizând tehnologii avansate de inteligență artificială (IA).

Studiul a evidențiat faptul că diagnosticul tardiv al cancerului de sân, cauzat de debutul subtil al bolii și absența unor programe eficiente de screening național, duce la identificarea bolii în stadii avansate, când opțiunile terapeutice sunt limitate, iar șansele de supraviețuire sunt considerabil reduse. Acest aspect contribuie la ratele ridicate de morbiditate și mortalitate asociate cancerului de sân atât în România, cât și la nivel global.

Utilizarea chestionarelor EORTC QLQ-C30 și QLQ-BR45 a permis o evaluare cuprinzătoare a calității vieții, în timp ce tehnicile de inteligență artificială au facilitat identificarea unor modele predictive relevante pentru gestionarea informațiilor din literatura de specialitate referitoare la insuficiența organelor în rândul pacienților oncologici. Analiza sindroamelor de organ a subliniat importanța monitorizării continue a pacienților cu cancer de sân, în special a celor aflați în stadii avansate, unde riscul de insuficiență multiplă de organ este considerabil.

Obiectivele științifice ale tezei au fost atinse prin colectarea și analiza datelor de la 981 de paciente cu cancer de sân tratate în cadrul Departamentului de Oncologie Medicală al Spitalului Clinic Colțea-București și prin dezvoltarea a două studii retrospective și a unui studiu prospectiv cu rezultate inovatoare pentru literatură.

Rezultatele acestei cercetări evidențiază necesitatea intervențiilor terapeutice personalizate, care să vizeze nu doar tratamentul cancerului în sine, ci și prevenirea și gestionarea disfuncțiilor organice asociate. Cercetarea a oferit o perspectivă cuprinzătoare asupra insuficienței organice în contextul oncologic, subliniind importanța integrării tehnologiilor avansate în diagnostic și tratament. Totuși, un obstacol major al studiului l-a constituit lipsa tehnicilor paraclinice adecvate pentru identificarea și măsurarea insuficienței organice subclinice.



## Contributii personale

1. Definirea sindromului de insuficiență infraclinică de organ la pacientele cu cancer mamar
2. Progrese recente în metodele de diagnostic ale insuficienței de organ clinice la pacientele cu cancer mamar
3. Folosirea AI care combină datele din literatura de specialitate, oferind o nouă abordare în evaluarea și gestionarea pacientului oncologic
5. Primul studiu din România cu date din lumea reală care investighează eficacitatea inhibitorilor CDK4/6 la pacienții cu cancer mamar metastatic. De asemenea, primul studiu la nivel mondial care urmărește distribuțiile disfuncțiilor de organ pentru fiecare inhibitor CDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib)
4. Primul studiu la nivel mondial care utilizează chestionarul EORTC QLQ-BR45, asigurând date fiabile și relevante pe o cohorta de 607 paciente. De asemenea, este prima cercetare care studiază calitatea vieții pentru fiecare insuficiență de organ
5. Contribuții semnificative la literatura de specialitate prin publicarea rezultatelor în reviste de prestigiu, avansarea cunoștințelor în domeniul oncologiei prin definirea sindromului de insuficiență organică subclinică ca o entitate nouă, recunoscută ca un punct de plecare spre insuficiența de organ multiplă la pacienții oncologici.

## Bibliografie

1. **Ionescu Miron AI**, Atasiei DI, Ionescu RT, Ultimescu F, Barnonschi AA, Anghel AV, et al. Prediction of Subclinical and Clinical Multiple Organ Failure Dysfunction in Breast Cancer Patients-A Review Using AI Tools. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2).
2. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [Available from: Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>].
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. **Miron A-I**, Anghel A-V, Barnonschi A-A, Mitre R, Liscu H-D, Găinariu E, et al. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania. *Diagnostics*. 2023;13(11):1938.
5. **Ionescu A-I**, Anghel A-V, Antone-Iordache I-L, Atasiei D-I, Anghel C-A, Barnonschi A-A, et al. Assessing the Impact of Organ Failure and Metastases on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Prospective Study Based on Utilizing EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45 Questionnaires in Romania. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(2):214.
6. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *The oncologist*. 2017;22(9):1028-38.
7. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638-46.
8. Slamon DJ, Neven P, Chia SK, Jerusalem GHM, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)±ribociclib (RIB). *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_suppl):1001-.
9. Varlas VN AG, Rhazi Y, Nasui BA, Pop AL, Gheorghiu ML. Challenges of an Ovarian Neuroendocrine Metastasis of Advanced Smallcell Lung Carcinoma – Literature Review and Case Report. *ACTA ENDOCRINOLOGICA (BUC)*. 2021;17(251–258).
10. Nagy A, Börzsei D, Hoffmann A, Török S, Veszeka M, Almási N, et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2024.
11. Papageorgiou C, Andrikopoulou A, Dimopoulos M-A, Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2021;88(1):15-24.
12. Omarini C, Thanopoulou E, Johnston SRD. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with breast cancer treatments. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;146(2):245-58.
13. Tuğral A, Aribaş Z, Akyol M, Bakar Y. Understanding changes in pulmonary function and functional status in breast cancer patients after systemic chemotherapy and radiotherapy: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):83.
14. Plain C. School of Public Health [Internet]2017 2017-01-25T06:00:00+00:00. [2024-08-24 13:40:05].

15. Hill DA, Argyropoulos C, Roumelioti M-E, Unruh M. Abstract P5-07-14: Chronic kidney disease in breast cancer treatment and survival. *Cancer Research*. 2020;80(4\_Supplement):P5-07-14.
16. Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, Janus N, Spano J-P, Ray-Coquard I, et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;124(3):745-53.
17. Santos DEd, Rett MT, Mendonça ACR, Bezerra TS, Santana JMd, Silva Júnior WMd. Efeito da radioterapia na função pulmonar e na fadiga de mulheres em tratamento para o câncer de mama. *Fisioterapia e pesquisa*. 2013;20:50-5.
18. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):94-104.
19. Kim YH, Choi KS, Han K, Kim HW. A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial. *Journal of Clinical Nursing*. 2018;27(3-4):572-81.
20. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):e303-e13.
21. Sharma N, Purkayastha A. Factors affecting quality of life in breast cancer patients: a descriptive and cross-sectional study with review of literature. *Journal of mid-life health*. 2017;8(2):75-83.
22. Chao T-C, Chen D-R, Chao T-Y, Chen S-C, Yeh D-C, Wang H-C, et al. Quality of life assessment in Taiwanese patients with bone metastases from breast cancer receiving zoledronic acid. *Anticancer Research*. 2013;33(12):5543-7.
23. Guinan EM, Devenney K, Quinn C, Sheill G, Mac Eochagáin C, Kennedy MJ, et al., editors. Associations among physical activity, skeletal related events, and patient reported outcomes in patients with bone metastases. *Seminars in Oncology Nursing*; 2022: Elsevier.