

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

*ROLUL PREDICTIV AL MARKERILOR  
ANATOMOPATOLOGICI ȘI IMUNOHISTOCHIMICI  
ÎN NEOPLASMUL DE SÂN*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**  
**CONF. DR. MATEȘ IOAN NICOLAE**

**Student-doctorand:**  
**POPA CRISTIAN  
NICOLAE**

**2024**

## Cuprins

<b>Introducere .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Partea generală .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Cancerul de sân .....</b>	<b>2</b>
1.1. Epidemiologie .....	2
1.2. Etiopatogenie .....	2
1.3. Clinica și investigațiile paraclinice .....	2
1.4. Diagnosticul anatomopatologic .....	2
1.5. Stadializarea cancerului de sân .....	3
<b>2. Tratamentul cancerului de sân .....</b>	<b>3</b>
2.1. Tratamentul neoadjuvant.....	3
2.2. Tratamentul chirurgical .....	3
<b>3. Factori prognostici și predictivi în cancerul de sân .....</b>	<b>4</b>
3.1. Subtipuri imunohistochimice .....	4
3.2. Scoruri anatomopatologice .....	4
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>5</b>
<b>5. Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>5</b>
<b>6. Factori predictivi ai răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă în cancerul mamar     validați prin Residual Cancer Burden Score.....</b>	<b>8</b>
6.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice .....	8
6.2. Material și metodă.....	8
6.3. Rezultate .....	9
6.4. Discuții și concluzii.....	12
<b>7. Residual Cancer Burden Score, Chevallier Sistem și Tumor-Infiltrating Lymphocytes     Score în evaluarea răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă în cancerul mamar .....</b>	<b>13</b>

7.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice .....	13
7.2. Material și metodă.....	13
7.3. Rezultate .....	14
7.4. Discuții și concluzii.....	19
<b>8. Concluzii și contribuții personale .....</b>	<b>20</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>22</b>
<b>Lista cu lucrările științifice publicate.....</b>	<b>27</b>

## Introducere

Cancerul mamar este cel mai frecvent tip de neoplazie al sexului feminin la nivel global, indiferent de vârstă sau etnie. În țara noastră se estimează o incidență anuală de 50 de cazuri noi la 100.000 de persoane, reprezentând peste o treime din totalitatea cancerelor și soldându-se cu peste 3200 de decese anual. Heterogenitatea tumorală datorată polimorfismului genetic al cancerelor mamare oglindit în fiecare fenotip, face din această patologie o continua provocare pentru lumea medicală, fiind imperios necesară descoperirea unor noi factori prognostici și predictivi capabili să ghideze către cea mai eficientă abordare terapeutică[1].

Majoritatea cancerelor mamare au indicație de terapie neoadjuvantă (PST) înaintea intervenției chirurgicale, iar răspunsul la terapie va ghida chirurgia către o tehnică conservatoare sau una radicală. Cuantificarea răspunsului tumoral la numeroasele scheme de chimioterapie neoadjuvantă se face prin metode clinice și imagistice dar și anatomopatologice cu date obținute din piesa de rezecție. În realitate, analiza anatomopatologică a specimenului chirurgical este considerată metoda optimă de evaluare a răspunsului la PST.

Acest studiu deschis, retrospectiv și observațional, descriptiv a avut ca scop identificarea factorilor de predicție a răspunsului la PST la pacientele cu cancer mamar în vederea creșterii numărului de cazuri abordate prin chirurgie conservatoare la nivelul glandei mamare.

Scorul RCB, scorul limfocitelor infiltrante tumorale (TIL) și scorul Chevallier sunt sisteme de scor validate bazate pe informații anatomopatologice din specimenul de rezecție chirurgicală, fiecare dintre ele demonstrând valoare predictivă și prognostică în cancerele de sân. Cu toate acestea, nu a existat nicio comparație și, în consecință, nicio corelație între aceste scoruri până în prezent [2,3]. În prima etapă a cercetării, în completarea studiilor realizate până în prezent, în care scorul RCB s-a raportat doar la subtipurile imunohistochimice, scopul studiului a fost acela de a selecta variabile individuale (vârstă, menarhă, menopauză, istoric familial), caracteristici clinice/paraclinice, markeri anatomopatologici dar și imunohistochimici, capabili de a prezice răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă și validarea lor cu ajutorul RCB score.

A doua etapa a cercetării compară evaluarea răspunsului la PST realizată prin scorul RCB cu evaluarea prin intermediul Sistemului Chavellier și Scorului TIL. De asemenea, creează o nouă direcție de cercetare-cea a predicției răspunsului la terapia adjuvantă prin calcularea Scorului TIL atât pe piesa de biopsie cât și pe cea de rezecție chirurgicală.

# **I. Partea generală**

## **1. Cancerul de sân**

### **1.1. Epidemiologie**

La nivel mondial, în anul 2018 existau aproximativ 2,1 milioane de cazuri de cancer mamar nou diagnosticat, reprezentând aproape 1 din 4 cazuri de tumori maligne în rândul femeilor. Este cea mai frecventă neoplazie întâlnită la sexul feminin, reprezentând între 20% și 32% din totalitatea cancerelor, cu procente de sub 1% în cazul sexului masculin[1].

### **1.2. Etiopatogenie**

Multipli factori de risc au fost asociați de-a lungul timpului cu creșterea riscului de dezvoltare a cancerului mamar, dar majoritatea acestora duc la o creștere mică sau moderată a acestui risc. Cel puțin o jumătate dintre femeile care dezvoltă cancer mamar nu au factori de risc identificabili, exceptând sexul și vârsta înaintată[4].

### **1.3. Clinica și investigațiile paraclinice**

Pot fi necesari între 2 și 8 ani până când tumora devine accesibilă examenului clinic. Depistarea precoce, în stadii infraclinice rămâne condiția fundamentală pentru ameliorarea calității vieții și a prognosticului acestei boli [5]. La nivelul Uniunii Europene s-au implementat diverse programe de screening populațional naționale sau regionale, ce au ca scop depistarea precoce a cancerelor mamare. În funcție de vârsta pacientelor, mamografia și ecografia mamară rămân investigațiile de elecție pentru screening, completate uneori de RMN [6].

### **1.4. Diagnosticul anatomopatologic**

În urma suspiciunii ridicate prin investigații clinice și paraclinice, diagnosticul cert al unei neoplazii se pune prin examen anatomopatologic, țesutul examinat provenind cel mai frecvent dintr-o puncție biopsie. Specimenul histopatologic recoltat prin biopsie TRU-CUT reprezintă metode de elecție în diagnosticarea leziunilor mamare [7].

### **1.5. Stadializarea cancerului de sân**

În cadrul acestei lucrări se va utiliza sistemul de stadializare TNM (Tumor size, Lymph Nodes affected, Metastases) al AJCC (American Joint Committee on Cancer) [8]. În cadrul stadializării clasice anatomopatologice au fost încorporate și alte caracteristici precum biomarkerii ER, PR și HER2, grading-ul tumoral și în cazul neoplaziilor N-/ER+/HER2- și analiza genomică Oncotype DX [9].

## **2. Tratamentul cancerului de sân**

### **2.1. Tratamentul neoadjuvant**

Decizia cu privire la tratamentul neoadjuvant sistemic ar trebui să se bazeze pe evaluarea sensibilității la tipurile particulare de terapie, ținând cont și de toxicitatea pe termen scurt și lung, vârsta biologică a pacientelor, starea generală de sănătate și comorbidități. ChT neoadjuvantă ar trebui utilizată în majoritatea cazurilor, excepție făcând doar cancerurile ce aparțin subtipului Luminal A, la care se va lua în considerare ChT în cazurile T3/T4, N+ clinic, sau >4LNs+ în cadrul SLNB[10]. Cele mai frecvente regimuri utilizate în practica clinică sunt cele bazate pe antracicline și/sau taxani, terapia anti-HER2+ și derivații de platină[11–13].

### **2.2. Tratamentul chirurgical**

Tehnica Madden, utilizată în cadrul tuturor pacientelor ce au avut indicație de chirurgie radicală, reprezintă tehnica chirurgicală de elecție în acest moment, în cazul oricărei paciente ce nu poate beneficia de chirurgie conservatoare. Această tehnică propusă de Madden încă din 1965, constă în extirparea completă a glandei mamare, cu păstrarea ambilor mușchi pectorali[14].

Limfadenectomia axilară reprezintă componenta obligatorie a mastectomiei radicale modificate. Ghidurile recomandă tehnica SLNB în evaluarea statusului ganglionilor axilari în cazurile T1-T2 cu ganglioni axilari clinic/imagistic negativi la diagnostic. În toate celelalte cazuri, cu tumori mari (T3/T4), ganglioni axilari clinic/imagistic pozitivi la diagnostic sau după PST, se va practica de primă intenție ALND[15–17].

### **3. Factori prognostici și predictivi în cancerul de sân**

#### **3.1. Subtipuri imunohistochimice**

Studii moleculare bazate pe diferite patternuri de expresii a sute de gene au împărțit cancerul de sân în 4 subtipuri [8]. Diferențele între aceste subtipuri moleculare se reflectă în biologia celulei maligne și se manifestă prin evoluții individualizate. Aceste subtipuri sunt:

- luminal A (ER și/sau PR+ cu caracteristici de grad scăzut)
- luminal B (ER și/sau PR+ cu caracteristici de grad înalt sau HER2+)
- supraexpresia HER2 ( ER-/PR-/HER2+ HER2-enriched)
- tipul bazal ( ER-/PR-/HER2- triplu negativ/basal-like)

#### **3.2. Scoruri anatomopatologice**

Mai multe sisteme au fost dezvoltate pentru a evalua răspunsul patologic la PST în cancerul de sân. Răspunsul patologic și sistemul Chevallier sunt legate, dar nu exact aceleași. Răspunsul patologic se referă în mod larg la evaluarea modului în care o tumoră a răspuns la PST pe baza examinării probelor de țesut.

Sistemul Chevallier este o metodă specifică de evaluare a răspunsului patologic în cancerul de sân. Totuși, în contextul variabilității subiective, ce ține de examinarea anatomopatologică a clasificării în gradul 2 și 3 a sistemului Chevallier, cât și a suprapunerii acestor două categorii cu pPR, s-a utilizat în cadrul acestui studiu o clasificare care să înglobeze ambele sisteme[2,18].

Evaluarea morfologică a infiltratului limfocitar tumoral (tumor-infiltrating lymphocytes-TIL) în cancerul de sân a captat interesul lumii medicale, datorită valorii prognostice cât și potențialului predictiv al acestui marker imunologic. Acest scor și-a demonstrat valoarea prognostică în cazul cancerului de sân triplu negativ și HER2 pozitiv[19–21].

RCB Score reprezintă cea mai nouă metodă validată de evaluare a răspunsului la terapia neoadjuvantă și reprezintă un important și independent factor prognostic. Practic, analizează matematic anumite caracteristici ale specimenului anatomopatologic precum dimensiunea tumorii primare, procentul tumorii invazive versus in situ, la care se adaugă analiza numărului nodulilor limfatici pozitivi și dimensiunea celui mai mare ganglion pozitiv[3,22].

## **II. Contribuții personale**

### **4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

#### ***Designul Studiului:***

Acesta este un studiu deschis, retrospectiv și observațional, descriptiv, dezvoltat într-un spital din România- în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană din cadrul Spitalului Clinic "Sfanta Maria" București. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și conform Good Clinical Practice Guidelines. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului.

#### ***Scop:***

Identificarea factorilor de predicție a răspunsului la tratamentul neoadjuvant la pacientele cu cancer mamar în vederea creșterii numărului de cazuri abordate prin chirurgie conservatoare la nivelul glandei mamare.

#### ***Obiective:***

- Selectarea variabilelor individuale (vârstă, menarhă, menopauză), a caracteristicilor clinice/imagistice, a markerilor anatomopatologici dar și imunohistochimici, capabili de a prezice răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă.
- Raportarea acestor factori la diferite metode anatomopatologice de evaluare a răspunsului la chimioterapie, în vederea validării lor ca factori predictivi.

### **5. Metodologia generală a cercetării**

În perioada iulie 2018- decembrie 2022, s-au recoltat date despre cele 240 de cazuri de cancer mamar tratate chirurgical în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană din cadrul Spitalului Clinic "Sfanta Maria" București- selectându-se în final un lot de 88 de cazuri toate de sex feminin cu vârste între 37 și 77 de ani.

În cadrul primei etape a cercetării, perioada iulie 2018- mai 2020, s-au recoltat date despre cele 175 de cazuri de cancer mamar dintre care s-au selectat 53 de cazuri.

#### ***Criterii de includere:***



-cazurile ce au avut indicație de tratament neoadjuvant (excepție de la PST făcând doar cancerule Luminal A/ clinic sau imagistic cu tumori primare sub 20mm, cN0, cu valori mici ai markerilor de proliferare, care au indicație de BCS+RT+ET-niciunul din cele 240)

-cele la care s-au putut colecta date anamnestice complete (meharhă, menopauză, APP, afecțiuni concomitente) clinice (caracteristicile clinice ale tumorii primare și statusul ganglionilor axilari), imagistice (US/mamografie/MRI efectuate pre-/post PST) diagnostice (anatomopatologic și imunohistochimic completat cu CISH/FISH dacă a fost necesar).

***Criterii de excludere:***

-cazurile cu determinări secundare la distanță (cancerule mamare metastatice au o abordare diferită atât medicamentos cât și chirurgical-ESMO 2020/ABC Guidelines).

-pacientele cu afecțiuni asociate (patologii cardiace, hepatice, renale etc. ce au reprezentat contraindicații pentru efectuarea ChT) care nu au putut beneficia de PST.

-cazurile la care nu s-au mai putut accesa lamele anatomopatologice cu piesa de rezecție chirurgicală (lamele au fost analizate în alte centre pentru efectuarea CISH/FISH).

***Baza de date*** creată cu informațiile despre fiecare pacientă (în urma obținerii consimțământului informat al fiecăreia), conține:

- Nume, prenume, vârstă, status menopauzal
- Antecedente personale patologice oncologice
- Alte antecedente personale patologice semnificative
- Localizarea tumorii primare sân drept/stâng și cadran SE (C50.4)/SI (C50.2)/IE (C50.5)/II (C50.3)/C(C50.1), tumori multicentrice/multifocale (Overlapping lesion of breast-OL) (C50.8)
- Tip histopatologic NST (8500/3) lobular (8520/3) (mixt-8522/3, 8523/3, 8524/3)
- Grading-ul G1/G2/G3-Nottingham Score
- Markeri imunohistochimici ER/PR/HER2 cu valori procentuale
- Marker de proliferare Ki67- valori și intervale de referință  $\leq 10\%$ / $10-30\%$ / $\geq 30\%$
- Fenotip imunohistochimic LuminalA/Luminal B/HER2+/Bazal (Triplu negativ)
- Rezultatul tehnicilor de hibridizare in situ CISH/FISH în cazurile HER2 echivoc (2+)
- Dimensiunea tumorală inițială clinic/imagistic și dimensiunea tumorală pe piesa de rezecție chirurgicală+procentul tumorii reziduale+masa de țesut rezidual

- Numărul ganglionilor(+) din numărul total rezecați și diametrul celui mai mare gg.(+)
- Prezența invaziei vasculare și/sau perineurale
- Scor Anderson (RCB-0/I/II/III)
- Scor TIL (tumor-infiltrating lymphocytes)-procentual
- Sistemul Chevallier adaptat-pR (pCR, pPR, pNR)
- Stadializarea TNM pre/post-operatorie, respectiv c/p/yp
- Terapie neoadjuvantă- terapia de bază+/-Paclitaxel+/-Anti-HER2, numărul de cure
- Tipul intervenției chirurgicale (BCS cu evidare ganglionară axilară sau mastectomie radicală modificată tip Madden).

### ***Investigații paraclinice:***

Un examen CT (tomografie computerizată) de torace, o US (ultrasonografie), CT sau RMN (rezonanță magnetică nucleară) abdominală și o scintigrafie osoasă s-au efectuat tuturor pacienților cu ganglioni axilari clinic pozitivi, tumori peste 5 cm, biologie tumorală agresivă și prezența semnelor/simptomelor sau valorilor constantelor biologice sugestive pentru prezența metastazelor la distanță (45 de cazuri).

În cazul celor ce urmau a primi antracicline și/sau transtuzumab, s-a efectuat o evaluarea cardiacă completă, inclusiv ecocardiografie. [23]

Așa cum am menționat anterior, toate pacientele au avut indicație de ChT, inclusiv cazurile Luminal A/T2 (niciun caz T1), având ganglioni axilari clinic/imagistic pozitivi (niciun caz N0), urmate de RT și/sau ET adjuvante (post intervenție chirurgicală) individualizate.

### ***Tehnici chirurgicale:***

Cele 2 tehnici chirurgicale utilizate în cadrul lotului, atât inițial (53 cazuri) cât și extins (88 de cazuri) au fost mastectomia radicala modificata tip Madden și BCS cu ALND [24,25]. Din diverse motive, explicate pe parcursul fiecărei etape de cercetare, SLNB nu s-a realizat in niciunul dintre cazuri, ALND practicandu-se la nivelul întregului lot. Toate intervențiile s-au desfășurat fără complicații majore peri-procedurale, cu rezultate finale optime.

### ***Analiza statistică:***

Pentru analiza statistică, testul raportului de probabilitate a fost utilizat în analiza univariată. În cazurile în care valorile p (p\_value) au fost comparate, acestea au fost ajustate folosind metoda Bonferroni. Testul Chi-pătrat a fost folosit atât pentru analiza datelor categoriale (pentru a evalua asocierea sau diferențele între categoriile de variabile), cât și pentru estimarea dimensiunii necesare a eșantionului pentru studiu și puterea statistică. Analiza statistică a fost realizată folosind software-ul SPSS, versiunea 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY), și  $p < 0,05$  a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

## **6. Factori predictivi ai răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă în cancerul mamar validați prin Residual Cancer Burden Score**

### **6.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice**

În cadrul acestei prime etape de cercetare, am ales scorul RCB ca metodă de cuantificare a acestui răspuns, utilizând date anatomopatologice obținute din piesa de rezecție chirurgicală. Scorul RCB estimează aria ce conține încă celule maligne reziduale, marchează această arie pe fiecare lamă analizată microscopic, iar la final se realizează o reconstrucție capabilă să determine zona reprezentată de tumora propriu-zisă.

Originalitatea prezentului studiu constă în raportarea indexului RCB nu doar la vârstă, T, N și grading ci și la alte variabile precum statusul menopauzal, tipul histopatologic și imunohistochimic al neoplaziei, stadiul clinic al bolii dar și tipul de chimioterapie neoadjuvantă administrat.

**Scop:** Identificarea factorilor de predicție a răspunsului la tratamentul neoadjuvant la pacientele cu cancer mamar prin RCB Score.

### **6.2. Material și metodă**

În perioada iulie 2018- mai 2020, s-au recoltat date despre cele 175 de cazuri de cancer mamar tratate chirurgical în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană din cadrul Spitalului Clinic "Sfanta Maria" București în perioada ianuarie 2013- decembrie 2019. S-au selectat în final **53 de cazuri** în funcție de criteriile includere/excludere.

Calculatorul online RCB realizat de Centrul Oncologic MD Anderson al Universității din Texas, SUA, calculează un index al răspunsului, 0 fiind echivalent cu pCR, RCB-I (minim), RCB-II (moderat) și RCB-III (extensiv).

### ***Terapia neoadjuvantă în prima etapă de cercetare***

ChT a fost administrată la fiecare 21 de zile/4 cicluri pentru regimul AC (doxorubicină 60 mg/m<sup>2</sup> plus ciclofosamidă 600 mg/m<sup>2</sup>). Pentru regimul TAC, ChT a fost administrată la fiecare 21 de zile/4 cicluri (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> plus doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> plus ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>). Regimul CMF (ciclofosamidă 100 mg/m<sup>2</sup> zilele 1 - 14, metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> zilele 1 și 8 plus 5-fluoro-uracil 600 mg/m<sup>2</sup> zilele 1 și 8) a fost aplicat ca 6 cicluri la fiecare 28 de zile [26,27].

Paclitaxel (PTX) 80 mg/m<sup>2</sup> a fost administrat după regimurile AC sau CMF, săptămânal, timp de 12 săptămâni. Trastuzumab a fost aplicat în cazurile HER2+, în doze diferite în funcție de greutatea corporală [28–30].

### **6.3. Rezultate**

În cadrul lotului, doar 3 cazuri au avut tumori  $\leq 20$ mm (T1) după tratamentul neoadjuvant, între acestea regăsindu-se un caz cu tumori multiple (OL-Overlapping Lesion/C50.8) ce nu a putut beneficia de BCS. Astfel, 51 de cazuri au fost tratate chirurgical cu mastectomie radicală modificată tip Madden și doar 2 prin BCS și ALND.

În urma analizei anatomopatologice a celor 53 de cazuri, doar 6 paciente s-au încadrat în categoria RCB=0, având răspuns patologic complet la chimioterapia neoadjuvantă, 8 dintre ele au avut un răspuns moderat (RCB-II), iar un procent semnificativ de 73.6% (39 de paciente) au avut un răspuns minim cu RCB=III. Nu au existat paciente încadrate în clasa RCB-I (răspuns minim).

Toate cele 6 cazuri cu pCR au fost carcinoame invazive NST (ICD-O-8500/3) [8], 5 dintre ele au beneficiat de 4 cure de AC și unul de 6 cure TAC, urmate de Paclitaxel la toate cele 6 paciente. Cazurile cu răspuns favorabil nu au avut un stadiu mai mare de IIIA, cu N0 sau N1, toate fiind tumori unice (niciun caz de tumori multiple) de maxim 5 cm (niciun caz T4).

Primul parametru analizat în relație cu scorul RCB a fost vârsta pacientelor, cele mai multe încadrându-se în grupele de vârstă 50-59. Din numărul total de 6 paciente RCB=0, 66.7% dintre ele aveau vârste sub 49 de ani, sugerând răspunsul mai bun la PST al acestei categorii comparativ cu vârstele înaintate.

Tipul histopatologic predominant a fost carcinomul invaziv NST cu 43 de cazuri (81%). S-a observat că toate pacientele din categoria RCB=0 aparțineau subgrupului NST fără a se putea demonstra statistic asocierea între tipul histologic NST și răspunsul favorabil la ChT (p 0.45).

Din cele 53 de cazuri, 16 (30.2%) au prezentat tumori multiple (OL) și 87.5% dintre acestea (14 cazuri) au răspuns minim sau deloc la ChT neoadjuvantă. Rata scăzută de răspuns la PST a OL (la limita semnificației statistice cu p 0.08) creează premisa că multifocalitatea/multicentricitatea tumorală alături de estimarea imagistică a unui volum tumoral total ar putea fi importanți factori predictivi negativi ai răspunsului la ChT [31].

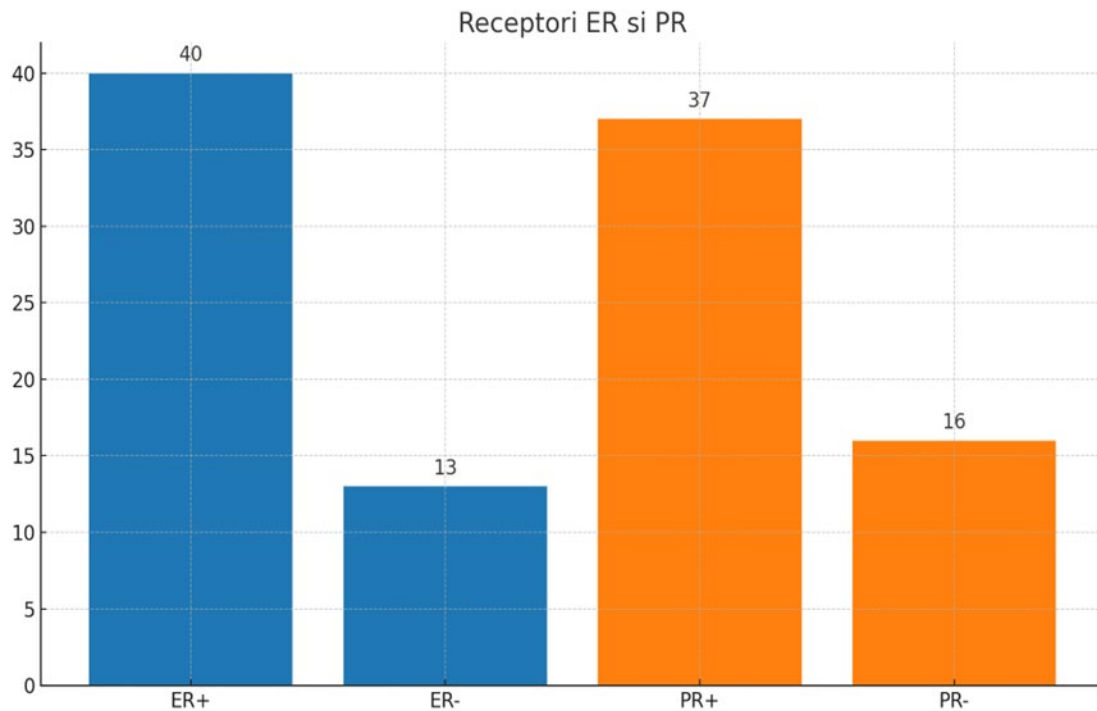
Dimensiunea tumorii primare a fost un alt parametru analizat, mare parte dintre acestea încadrându-se între 2-5cm (40 cazuri), 11 având dimensiuni peste 5cm și doar 2 cazuri cu tumori  $\leq 2$ cm (ambele cazuri Luminal B/Her2- cu indicație de ChT neoadjuvantă). Numărul mic de cancere mamare ce ar putea beneficia de BCS (51 din 53 de cazuri având formațiuni tumorale de peste 2 cm) denotă diagnosticarea tardivă a acestui tip de cancer, când opțiunile și beneficiile tratamentelor devin limitate. În urma analizei, s-a observat că un procent de 70% dintre tumorile de dimensiuni mari (peste 5 cm) cât și 75% din cele cu dimensiuni între 2-5cm, au răspuns slab sau deloc la ChT, tehnicile chirurgicale conservatoare neputându-se practica nici după PST.

În lotul analizat, 45 de paciente au avut ganglioni axilari clinic pozitivi la momentul diagnosticului (celelalte 8 cazuri având indicație de ChT neoadjuvantă datorită dimensiunii tumorii primare-T2/T3/T4 sau a fenotipului imunohistochimic-Luminal B/HER2+/triplu negativ) și 92.3% (36 cazuri) dintre respectivele paciente au răspuns slab sau deloc la tratamentul neoadjuvant.

Conform clasificării TNM, lotul de paciente al acestui studiu s-a încadrat în stadiile II (A-6 cazuri și B-29 cazuri) și III (A-8 cazuri și B-10 cazuri), cu 54.7% din cazuri în stadiul IIB. Stadializarea anatomică (Anatomic Stage Group-T/N/M) [8] nu s-a corelat statistic cu rata de răspuns la chimioterapie (p 0.69).

După analiza imunohistochimică 40 de cazuri au avut receptori pentru estrogeni pozitivi (ER+) și 37 de cazuri de receptori pentru progesteron pozitivi (PR+). Un procent de 87.2% dintre cancerele ER+ s-au încadrat la RCB-III, având boală reziduală semnificativă, comparativ cu categoria RCB-II, respectiv a celor cu un răspuns mai bun la chimioterapie, în cadrul cărora ER au fost pozitivi la doar 37.5% din cazuri (p <0.01). Asemănător, și în cazul PR, s-au evidențiat diferențe procentuale de 82.1% în cazul RCB-III comparativ cu 37.5% în cazul celor cu RCB-II (p 0.01). În prezentul studiu, RCB-0 s-a atins la 7.5% dintre cazurile ER+ și doar 5.4 la cele PR+,

rămânând încă în dezbateri dacă administrarea chimioterapiei neoadjuvante poate aduce sau nu beneficii acestei categorii de pacienți [32,33].



**Figura 6.3.1. Repartiția pacientelor în funcție de prezența receptorilor hormonal**

Marker al ciclului celular și al proliferării celulare, procentul celulelor Ki67+ s-a analizat în cadrul fiecărei piese obținute prin biopsie la 37 din cele 53 de cazuri ale lotului, 7 cazuri cu valori sub 10%, 9 cazuri între 10-30% și cele mai multe, respectiv 21 cu valori peste 30%. 81% au răspuns slab sau deloc la chimioterapia neoadjuvantă. Totuși, s-a observat că toate cazurile încadrate ca RCB-0 și RCB-II, au avut valori peste 30% a acestui marker (p 0.057). Acest fapt poate fi explicat prin asocierea valorilor mari ale Ki67 cu subtipuri tumorale înalt responsive la chimioterapia țintită precum cele luminal B, HER2+ sau triplu negativ.

Statusul HER2+ s-a regăsit în 11 (6 în cadrul subtipului HER2+ și 5 în Luminal B/HER2+) din cele 53 de cazuri ale lotului analizat și toate au beneficiat de terapie țintită anti-HER2 (trastuzumab). Cele mai multe paciente s-au încadrat în subtipul Luminal B (HER2- 21 cazuri, HER2+ 5 cazuri), urmat de Luminal A-14 cazuri, Basal-7 cazuri și HER2+ 6 cazuri.

În cazul celor Luminal A, nicio pacientă nu a prezentat răspun complet la ChT, 85,7% intrând în categoria RCB-III, același răspuns nefavorabil putându-se observa și în subgrupul Luminal B/HER2- unde 85.7% din cazuri au fost RCB-III. S-a observat că 50% din totalul

cazurilor ce s-au încadrat RCB-II (răspuns moderat) au aparținut subtipului imunohistochimic Basal, cu procente de doar 5.1% a acestui subtip în cadrul celor cu răspuns minim sau absent, încadrate RCB-III. Această asociere semnificativă statistic ( $p = 0.02$ ) a cancerelor triplu negative cu răspunsul parțial la PST, denotă importanța ChT în cadrul acestui subtip agresiv de cancer mamar.

În urma analizei statistice a tuturor schemelor de chimioterapie neoadjuvantă s-a obținut o asociere semnificativă statistic doar în cazul administrării de Paclitaxel. Se poate observa că utilizarea acestui agent chimioterapic a încadrat 50% din paciente în clasa RCB-II, cu un procent semnificativ mai mare de 89.7% în clasa RCB-III, suferând răspunsul slab sau chiar lipsa de răspuns a cancerelor la administrarea de Paclitaxel. Deși taxanii reprezintă prima linie în tratamentul chimioterapic al cancerelor mamare alături de antraciline, s-a observat totuși o scădere a eficacității datorită dezvoltării rezistenței celulelor maligne la această terapie[11,29].

#### **6.4. Discuții și concluzii**

În cadrul acestui studiu, posibilitatea de a efectua BCS a crescut cu doar 11% după PST. Majoritatea cazurilor au avut un răspuns minim sau absent la ChT neoadjuvantă, pCR fiind atins în procente sub 15%. Răspunsul nefavorabil la PST poate fi explicat prin numărul mare de cazuri ER+/PR+, asocierea dintre HR+BC și lipsa răspunsului la regimurile ChT fiind demonstrată statistic.

Deși s-a observat că toate cazurile care au atins pCR au beneficiat de terapii pe bază de antraciline și niciunul dintre cei care au primit CMF nu a avut un răspuns complet, niciuna dintre aceste asocieri nu a putut fi dovedită. Terapia cu trastuzumab a contribuit la atingerea pCR pentru mai puțin de 30% dintre cazurile HER2+ care au beneficiat de acest agent ChT. Administrarea secvențială a PTX după regimurile ChT pe bază de antraciline nu a crescut rata de răspuns la PST, asocierea dintre PTX și boala reziduală semnificativă pe specimenul de rezecție chirurgicală fiind demonstrată statistic.

De asemenea, ganglionii axilari clinic/imagistic pozitivi la momentul diagnosticului cât și multicentricitatea/multifocalitatea par a fi factori predictivi negativi ai răspunsului la PST.

Pe de altă parte, vârsta sub 49 de ani, valoarea mare a Ki67 la momentul diagnosticului, subtipul TNBC sunt factori predictivi ai răspunsului favorabil la ChT neoadjuvantă dar necesită validare în cadrul unor studii prospective pe loturi mari de pacienți [34].

## **7. Residual Cancer Burden Score, Chevallier Sistem și Tumor-Infiltrating Lymphocytes Score în evaluarea răspunsului la chimioterapia neoadjuvantă în cancerul mamar**

### **7.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice**

Răspunsul la PST este un factor major în luarea deciziilor pentru selectarea pacienților care ar putea beneficia de BCS și cei care au o indicație clară pentru chirurgia radicală, servind simultan ca un factor prognostic important și independent pentru recurență și supraviețuire. Scorul RCB, scorul TIL și scorul Chevallier sunt sisteme de scor validate bazate pe informații anatomopatologice din specimenul de rezecție chirurgicală, fiecare dintre ele demonstrând valoare predictivă și prognostică în cancerule de sân. Cu toate acestea, nu a existat nicio comparație și, în consecință, nicio corelație între aceste scoruri până în prezent [22,35,36].

Conform *criteriilor de includere/excludere* menționate, s-a selectat un lot de 88 de cazuri, toate de sex feminin (niciun caz de cancer mamar la sexul masculin în perioada 2013-2022), cu vârste între 37 și 77 de ani.

**Scop:** Identificarea factorilor de predicție a răspunsului la tratamentul neoadjuvant la pacientele cu cancer mamar în vederea creșterii numărului de cazuri abordate prin chirurgie conservatoare la nivelul glandei mamare și validarea lor prin 3 scoruri anatomopatologice.

### **7.2. Material și metodă**

#### ***Sistemul Chevallier/pCR Sistem***

Răspunsul patologic și sistemul Chevallier sunt interconectate, dar nu exact aceleași. Răspunsul patologic se referă în mod larg la evaluarea modului în care o tumoră a răspuns la PST pe baza examinării probelor de țesut. Sistemul Chevallier este o metodă specifică de evaluare a răspunsului patologic în cancerul de sân. Totuși, în contextul variabilității subiective, ce ține de examinatorul anatomopatolog a clasificării în gradul 2 și 3 a sistemului Chevallier, cât și a suprapunerii acestor două categorii cu pPR, s-a utilizat în cadrul acestui studiu o clasificare care să înglobeze ambele sisteme, prezentată mai jos [18,37]:



- Gradul 1 (pCR): Răspuns complet - Absența oricărei celule tumorale invazive reziduale în sân și ganglionii limfatici regionali.
- Gradul 2 (pPR): Micrometastaze reziduale - Prezența carcinomului in situ la nivelul sânului, dar fără tumoră invazivă și fără invazie tumorală în ganglionii limfatici regionali.
- Gradul 3 (pPR): Răspuns parțial - Reducerea semnificativă a volumului tumoral, dar cu prezența unor focare de celule tumorale invazive în sân și/sau ganglionii limfatici regionali.
- Gradul 4 (pNR): Răspuns minim sau absent - Tumora primară și/sau ganglionii limfatici regionali prezintă încă o cantitate semnificativă de celule tumorale invazive, indicând un răspuns minim sau absent la tratamentul neoadjuvant.

### ***TIL Score***

Evaluarea morfologică a infiltratului limfocitar tumoral (tumor-infiltrating lymphocytes-TIL) în cancerul mamar a captat interesul lumii medicale, datorită valorii prognostice cât și potențial predictive a acestui marker imunologic. Scorul TIL poate fi evaluat folosind țesut obținut din biopsii înainte de tratamentul neoadjuvant sau din specimene obținute după rezecția chirurgicală înainte de tratamentul adjuvant. Recomandările pentru calcularea scorului TIL în cancerul de sân includ raportarea TIL-urilor ca procent din compartimentul stromal, specific procentul celulelor inflamatorii mononucleare în întreaga zonă stromală, respectând marginile tumorii și excluzând țesutul normal sau DCIS, precum și zonele necrotice sau hialinizate[38,39].

În acest studiu, scorul TIL a putut fi estimat doar pe speciunile de rezecție chirurgicală și nu pe cele obținute prin biopsii diagnostice la momentul diagnosticului (biopsii diagnostice efectuate în centre multiple, ale căror lamele nu au putut fi obținute ulterior).

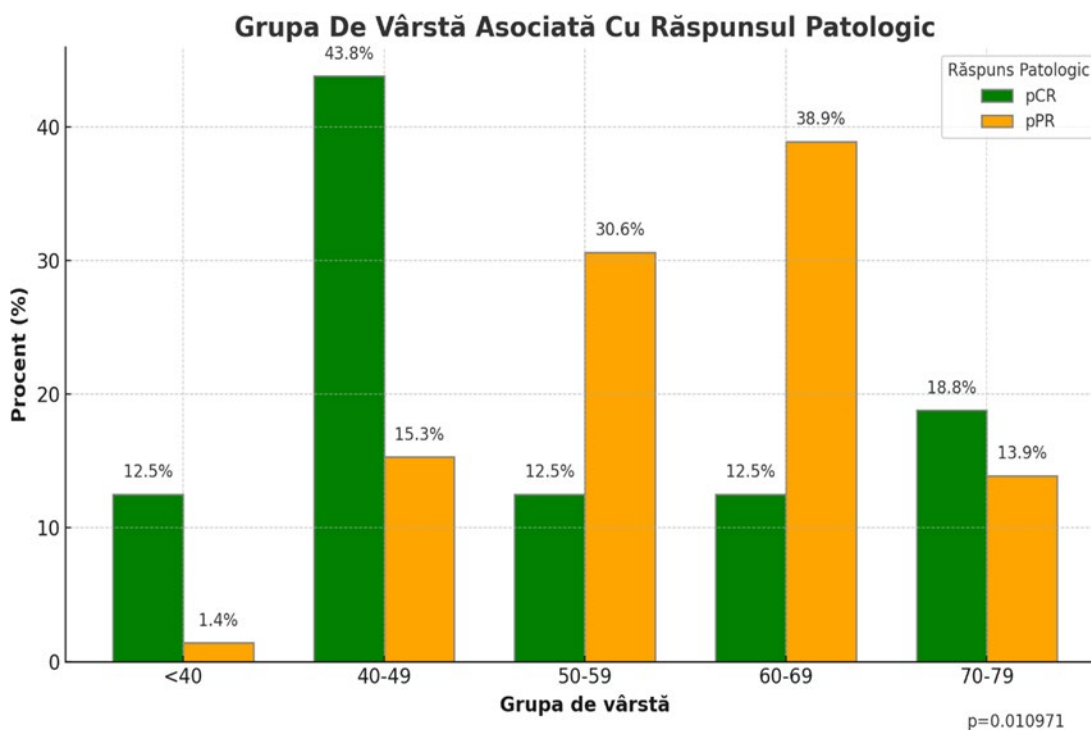
## **7.3. Rezultate**

### **7.3.1. Sistemul Chevallier**

Din lotul de 88 de paciente, 16 au avut pCR post-chimioterapie neoadjuvantă, restul de 72 având pPR, cu nicio pacientă încadrată pNR. Bineinteles, așa cum s-a menționat anterior, în categoria pPR intră atât gradul 2 cât și gradul 3 din sistemul clasic Chevallier.

Au fost paciente cu pCR din toate grupele de vârstă, dar cu diferențe semnificative statistice în subgrupul 40-49 ani cu procente de 43.8% pCR comparativ cu 15.3% pPR și în subgrupul 60-69 ani 12.5% pCR comparativ cu 38.9% pPR (p 0.01). În strânsă legătură cu vârsta, s-au obținut diferențe semnificative statistice și din punct de vedere al statusului menopausal, mai exact jumătate

din pacientele ce au atins pCR s-au aflat în post-menopauză (50%) comparativ cu 88.9% din pacientele cu răspuns parțial la chimioterapia neoadjuvantă ( $p < 0.01$ ).



**Figura 7.3.1.1. Distribuția pe grupe de vârstă în raport cu pCR**

Din cele 16 paciente, 9 cazuri s-au încadrat Luminal B, 5-Basal, 2-HER2(-), cu niciun caz Luminal A. Se poate observa că 80.6% dintre pacientele pPR au aparținut subgrupurilor Luminal A și Luminal B. S-au obținut rezultate semnificative statistic în cadrul subgrupului Luminal A, cu diferențe între 0% procente pCR comparativ cu 26.4% pPR ( $p = 0.01$ ).

Cu privire la statusul ki67, s-au obținut rezultate semnificative în subgrupul  $\leq 10\%$ , cu 0% pCR comparativ cu 27.8% pPR ( $p < 0.01$ ), sugerând răspunsul mai slab la chimioterapia neoadjuvantă a tumorilor cu procente mici ale ki67, punând fi considerat factor predictiv negativ al răspunsului la PST.

S-au observat diferențe în subgrupul G1 (bine diferențiat) între 18.8% cazuri încadrate pCR și 2.8% pPR dar și în subgrupul G2 (moderat diferențiat) între 37.5% pCR și 72.2% pPR ( $p = 0.01$ ).

În ceea ce privește tipul histopatologic, toate cele 16 cazuri pCR au aparținut tipului ductal, cu diferențe procentuale în subgrupul ductal de 100% pCR comparativ cu 75% pPR și în subgrupul lobular cu 0% pCR comparativ cu 20.8% pPR (p 0.04).

### **7.3.2. Scorul RCB**

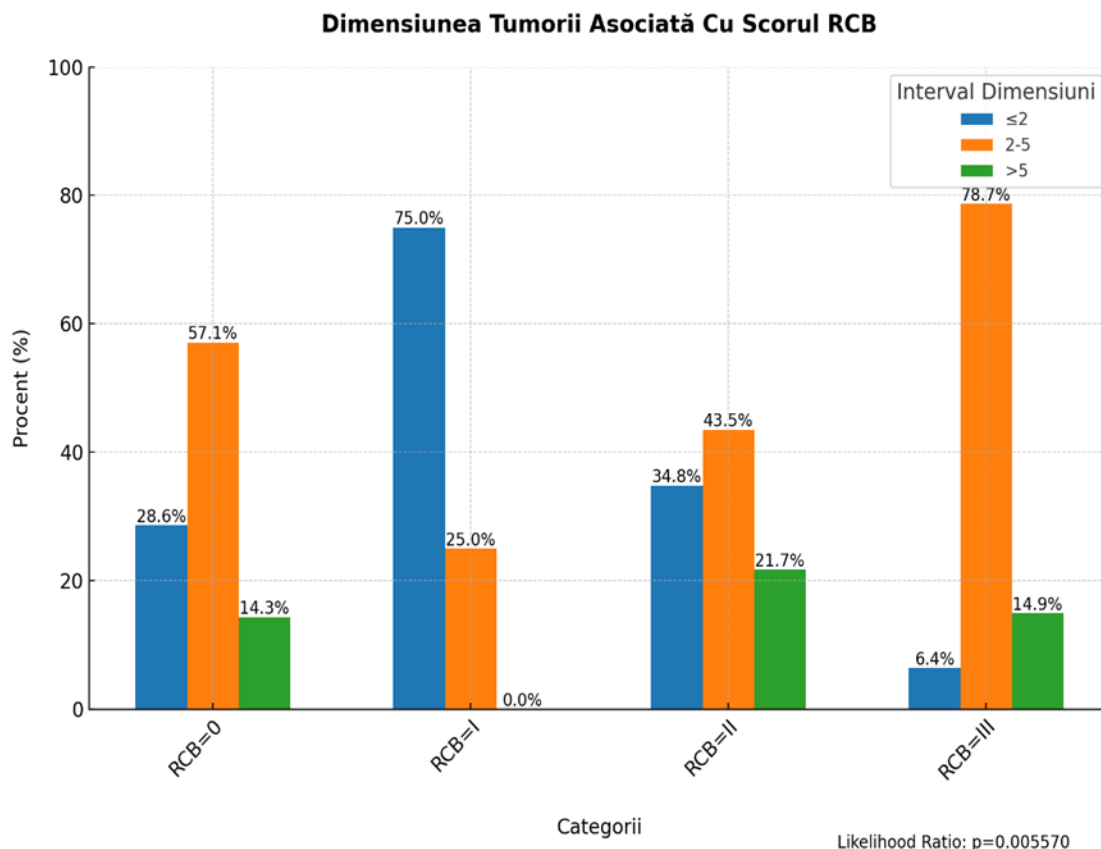
În urma analizei anatomopatologice a celor 88 de cazuri, doar 14 paciente s-au încadrat în categoria RCB=0, având răspuns patologic complet la chimioterapia neoadjuvantă, 4 paciente au avut un răspuns foarte bun, cu boala reziduală minimă, 23 dintre ele au avut un răspuns moderat (RCB-I), iar un procent semnificativ de 53.4% (47 de paciente) au avut un răspuns minim sau absent la terapie, cu boală reziduală semnificativă și RCB=III.

Toate cele 14 cazuri cu pCR au fost carcinoame invazive NST (ICD-O-8500/3), 50% dintre acestea s-au încadrat în grupa de vârstă 40-49 de ani, 57.1% Luminal B, cu doar 1 caz de tumori multiple, niciun caz cN2 (doar cN0 sau cN1).

În concordanță cu vârsta și implicit cu statusul menopausal, s-au obținut rezultate semnificative statistic ( $p < 0.01$ ) între grupurile RCB-0 și RCB-III, mai exact doar 6 din 14 paciente (42.9%) cu răspuns complet la chimioterapie se aflau în post-menopauză, comparativ cu 42 din 47 (89.4%) în post-menopauză încadrate RCB-III.

În urma definitivării lotului de paciente (de la 53 la 88 actual), se poate observa că numărul pacientelor cu dimensiuni tumorale de  $\leq 2$ cm, a crescut de la 2 la 18 (respectiv de la 3.7% la 20.4%), denotând diagnosticarea mai precoce a cancerului mamar odată cu trecerea timpului și cu accesul mai facil la metodele de screening și diagnostic al acestei patologii.

Cu privire la dimensiunea tumorii primare, 56 de cazuri (63.6%) s-au încadrat între 2-5cm, 18 având dimensiuni  $\leq 2$ cm și 14 cazuri peste 5 cm. Comparând răspunsul la PST a acestor 3 subgrupuri de dimensiuni, s-au observat diferențe semnificative statistic ( $p < 0.01$ ) în raport cu scorul RCB, în grupele RCB-0 și RCB-I predominând intervalul de dimensiuni  $\leq 2$ cm și 2-5cm, iar în grupele RCB-II, RCB-III predomina intervalul 2-5cm și 5cm.



**Figura 7.3.2.1. Distribuția lotului în funcție de dimensiunea tumorii în raport cu RCB**

În urma analizei statistice, s-au demonstrat diferențe semnificative ( $p < 0.01$ ) de 87.2% în cazul RCB-III (41 din 47 de paciente având +cN) comparativ cu 43.5% (doar 10 din 23 de paciente cu +cN) în subgrupul RCB-II, sugerând asocierea răspunsului slab la ChT cu statusul clinic al ganglionilor axilari. După completarea examenului clinic cu metode imagistice necesare unei stadializări cât mai precise, numărul cazurilor N0 a scăzut de la 23 la 17.

La nivelul lotului, limfadenectomia axilară (ALND) s-a practicat în cazul tuturor pacientelor (dintre cele 23 de paciente -cN, 10 au avut tumori mari T3/T4, 7 fie nu au avut acces la SLNB la momentul diagnosticului, fie au refuzat RT tangențială post-chirurgicală, optând pentru evidare ganglionară totală și 6 au fost excluse din categoria cN0 după examinarea imagistică- încadrându-se ulterior +cN).

Clasificând cazurile în subtipuri imunohistochimice, s-a observat că cele mai multe paciente s-au încadrat în subtipul Luminal B- 48cazuri (HER2- 37 cazuri, HER2+ 11 cazuri), urmat de Luminal A-19 cazuri, Basal-15 cazuri și HER2+ 6 cazuri. La categoria Luminal A, niciun caz

nu a atins RCB-0, 73.6% încadrându-se RCB-III, iar la categoria Luminal B 56.2% dintre cazuri s-au încadrat RCB-III, rezultate asemănătoare cu lotul mai mic, precedent, al acestui studiu, ce denotă necesitatea elaborării unor noi criterii de selecție a cazurilor ce ar avea beneficiu în urma ChT, precum și a celor ce ar trebui să primească doar ET.

În cadrul lotului s-au observat diferențe semnificative statistic ( $p < 0.01$ ) în cadrul subgrupurilor G1 cu procente de 21.4% paciente încadrate RCB-0 comparativ cu 0% (nicio pacienta) cu RCB-III și în subgrupul G2 cu procente de 28.6 paciente încadrate RCB-II comparativ cu 80.9% încadrate RCB-III, sugerând scăderea ratei de răspuns la ChT neoadjuvantă odata cu creșterea grading-ului, respectiv cu scăderea gradului de diferențiere.

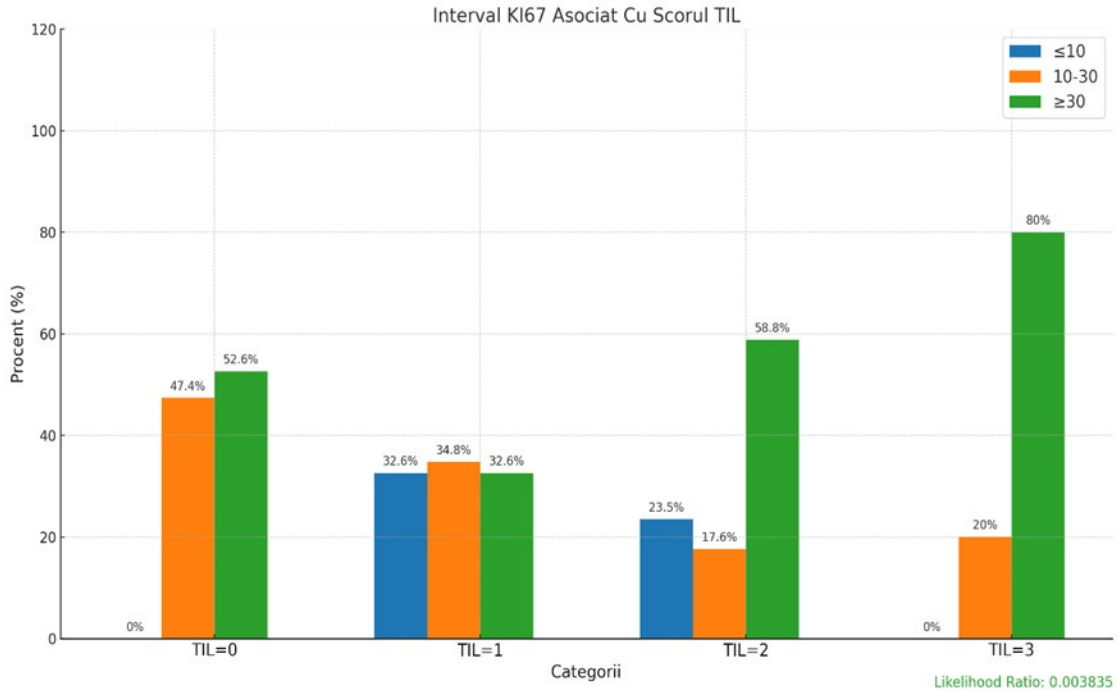
### **7.3.3. Scorul TIL**

Scorul TIL s-a analizat la 87 din 88 de piese de rezecție chirurgicală în cadrul lotului nostru. Cele mai multe cazuri s-au încadrat în subgrupul TIL 1 (46 de cazuri, respectiv 52.8%), urmat de TIL 0 (19 cazuri), TIL 2 (17 cazuri) și TIL 3 cu doar 5 cazuri.

În legătură cu statusul menopausal, s-au observat diferențe semnificative statistic între TIL 0 (cu 63.2% paciente aflate în post-menopauză) comparativ cu 100% în cadrul subgrupului TIL 2 ( $p < 0.01$ ), sugerând asocierea menopauzei cu scoruri TIL mari.

S-a demonstrat o asociere ( $p < 0.01$ ) a valorilor mici ale ki67 de sub 10% cu valorile mai mari ale scorului TIL, practic în subgrupul ki67 de sub 10%, nu a existat nicio pacientă TIL 0, dar 36.6% dintre acestea au avut scor TIL 1.

Mai mult, în cadrul TIL 0, toate pacientele au avut valori mari sau intermediare ale acestui marker de proliferare celulară, sugerând asocierea clară dintre scorul TIL mic chiar și după chimioterapia neoadjuvantă la pacientele cu cancer agresiv prin valorile mari ale ki67.



**Figura 7.3.3.1 Distribuția lotului în funcție de Ki67 în raport cu Scorul TIL**

În cadrul subgrupului AC (Doxorubicină+ Ciclofosfamidă), există diferențe semnificative între procente de 26.3% cazuri încadrate TIL 0 comparativ cu 70.6% încadrate TIL 2, dar și între acest ultim procent și 0% cazuri încadrate TIL 3, sugerând potențialul acestui regim chimioterapic de a încadra neoplaziile post-PST în grupe TIL intermediare (TIL 1 și TIL 2), fără însă niciun caz TIL 3, însă cu procente destul de mici TIL 0.

Cu privire la gradul de diferențiere (Nottingham Score) s-au observat diferențe semnificative statistic ( $p = 0.03$ ) în subgrupul G2 cu 36.8% procente de cazuri încadrate TIL 0 comparativ cu 78.3% cazuri încadrate TIL 1, notându-se asocierea acestui grad de diferențiere intermediar cu scoruri TIL mici (75% dintre cazurile G2 încadrându-se TIL 0 și TIL 1). Practic, cancerile cu grading intermediar și mare se asociază cu scoruri TIL mici, ambele caracteristici pledând pentru forme agresive, răspuns slab la chimioterapie și prognostic rezervat.

#### **7.4. Discuții și concluzii**

Există o corelație strânsă între cele două metode anatomopatologice de cuantificare a răspunsului la ChT neoadjuvantă (Scorul RCB și Sistemul Chevallier-pCR), factorii predictivi confirmându-se prin analiza statistică corespunzătoare ambelor metode.

Vârsta sub 49 de ani și statusul pre-menopauzal sunt factori predictivi ai răspunsului favorabil la ChT neoadjuvantă dar s-au asociat și cu scoruri TIL mici și implicit cu răspuns rezervat la terapia adjuvantă post-operatorie.

Multifocalitatea/multicentricitatea, ganglionii axilari clinic/imagistic(+), cât și gradul scăzut de diferențiere reprezintă factori predictivi negativi ai răspunsului la PST.

Cancerle ER+/PR+ răspund slab sau deloc la PST iar TNBC reprezintă un subtip agresiv de cancer mamar dar cu rezultate promițătoare în ceea ce privește răspunsul la PST.

BC cu grading intermediar și mare se asociază cu scoruri TIL mici, ambele caracteristici pledând pentru forme agresive, răspuns slab la chimioterapie și prognostic rezervat. De asemenea, cancerle TNBC și HER2+ cu scoruri TIL intermediare post PST bazate pe antraciclone sau CMF se consideră că vor avea prognostic favorabil.

## **8. Concluzii și contribuții personale**

Acest studiu deschis, retrospectiv și observațional, descriptiv, dezvoltat într-un spital din România, ce a avut ca scop identificarea factorilor de predicție a răspunsului la tratamentul neoadjuvant la pacientele cu cancer mamar în vederea creșterii numărului de cazuri abordate prin chirurgie conservatoare la nivelul glandei mamare, și-a atins în mare măsură obiectivele.

Am reușit atât selectarea unor variabile individuale, clinice, paraclinice, anatomopatologice dar și imunohistochimici, capabile de a prezice răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă, cât și validarea lor prin două metode anatomopatologice de evaluare a răspunsului la chimioterapie.

Din punct de vedere tehnico-economic, studiul în speță, a urmat pașii de diagnostic și tratament conform ghidurilor în vigoare, în cadrul unui spital de stat, fără costuri suplimentare nici pentru paciente și nici pentru cadrele medicale.

Conform ghidurilor, aproape toate cazurile de cancer de sân au indicație de ChT neoadjuvantă, în special cele luminal B/HER2+, HER2+ și TNBC. Metoda chirurgicală aleasă, fie mastectomia totală, fie mastectomia parțială-BCS, depinde în mare măsură de răspunsul la PST. Procentul cazurilor care ar fi putut beneficia de BCS a crescut de la 6% la momentul diagnosticului la 20% post-PST, dar din motivele discutate anterior, doar 11,3% au fost tratate prin BCS.

Evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă se face de preferință prin metode anatomopatologice efectuate pe specimenul de rezecție chirurgicală; În prezent nu există o

corelație clară între diferitele scoruri anatomopatologice. Obiectivul principal al studiului a fost identificarea factorilor predictivi ai răspunsului la ChT neoadjuvantă și validarea lor concomitentă prin cele trei scoruri anatomopatologice cele mai importante în acest moment: RCB, TIL și sistemul Chevallier (suprapus cu pCR).

Majoritatea predictorilor de răspuns la ChT neoadjuvantă în cancerul de sân au fost confirmați atât prin scorul RCB, cât și prin sistemul Chevallier/pCR, cu rezultate statistice similare. Pe de altă parte, scorul TIL a fost corelat doar cu anumiți factori. O limitare a acestui studiu este lipsa informațiilor privind scorul TIL calculat pe specimenul de biopsie la momentul diagnosticului, astfel încât să se poată cuantifica evoluția acestuia post-ChT.

Cancerle de tip lobular invaziv/mixt HR+, implicarea nodulilor limfatici clinic pozitivi la momentul diagnosticului și gradul scăzut de diferențiere sunt factori predictivi negativi pentru răspunsul la PST, majoritatea fiind confirmați de cel puțin două scoruri anatomopatologice. TNBC, o valoare mare a Ki67, vârsta sub 49 de ani și statutul premenopauzal sunt factori predictivi pentru un răspuns favorabil la PST. În plus, cancerle TNBC și HER2+ cu scoruri TIL intermediare post-PST pe baza antraciclinelor sau CMF vor avea un prognostic favorabil. Pe de altă parte, o valoare mare a Ki67 după PST și vârsta tânără sunt asociate cu un scor TIL scăzut, un răspuns rezervat la terapia adjuvantă și un prognostic nefavorabil pentru supraviețuire.

Ca direcții de cercetare ulterioară, se va avea în vedere urmărirea pacienților pentru perioade de timp prestabilite (1, 2, 5 și 10 ani) în vederea cuantificării valorii prognostice a variabilelor individuale, clinice, paraclinice, anatomopatologice, imunohistochimice cât și a celor 3 scoruri anatomopatologice menționate. De asemenea, se va avea în vedere colectarea datelor cu privire la scorul TI atât prin puncție-biopsie la momentul diagnosticului cât și pe piesa de rezecție chirurgicală post-PST, în vederea realizării unor asocieri mai clare între acesta și diverși factori predictivi ai răspunsului la PST.

De asemenea, studiul actual poate fi privit ca un studiu pilot pentru realizarea unui studiu de anvergură mult mai mare, eventual multicentric, care să utilizeze mai mult de 3 scoruri pentru validarea factorilor predictivi și care să permită realizarea unei analize statistice multivariate complexe de comparare a diferitelor scoruri existente până în prezent.



## Bibliografie

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1216–23. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0158>.
- [3] Yau C, Osdoit M, Van Der Noordaa M, Shad S, Wei J, De Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* 2022;23:149–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00589-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00589-1).
- [4] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111–30. <https://doi.org/10.1002/sim.1668>.
- [5] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>.
- [6] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
- [7] Yong WS, Chia KH, Poh WT, Wong CY. A comparison of trucut biopsy with fine needle aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer. *Singapore Med J* 1999;40:587–9.
- [8] Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. *AJCC cancer staging manual*. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.

- [9] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>.
- [10] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;374:2055–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61523-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61523-3).
- [11] Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules* 2019;9:789. <https://doi.org/10.3390/biom9120789>.
- [12] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>.
- [13] Akshata Desai KA. Triple Negative Breast Cancer – An Overview. *Hered Genet* 2012. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.S2-001>.
- [14] Association Of Breast Surgery At. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2009;35:S1–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.01.008>.
- [15] Auchincloss H. Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast: A Justification for a Conservative Operation. *Ann Surg* 1963;158:37–46. <https://doi.org/10.1097/00000658-196307000-00008>.
- [16] Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987;59:682–7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870215\)59:4<682::AID-CNCR2820590403>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870215)59:4<682::AID-CNCR2820590403>3.0.CO;2-Z).
- [17] Gaglia P, Bussone R, Caldarola B, Lai M, Jayme A, Caldarola L. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:849–54. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(87\)90290-2](https://doi.org/10.1016/0277-5379(87)90290-2).
- [18] Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Cayre A, Mouret-Reynier M-A, Leheurteur M, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic

- classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008;39:1221–8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.11.019>.
- [19] Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, Van Den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003>.
- [20] Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014;25:611–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt556>.
- [21] Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:559–69. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>.
- [22] Hamy A-S, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam G-T, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLOS ONE* 2020;15:e0234191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234191>.
- [23] Popa CN, Bratu VD, Popa EC, Dinu DE, Iosif C, Chirita E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy: Friend or Foe. *MAEDICA – J Clin Med* n.d.;19:417–22. <https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.2.417>.
- [24] Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: The effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402–11. <https://doi.org/10.1002/cncr.27795>.
- [25] Van Maaren MC, De Munck L, De Bock GH, Jobsen JJ, Van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17:1158–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30067-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30067-5).

- [26] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.081>.
- [27] Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:911–7. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1371-4>.
- [28] Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
- [29] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>.
- [30] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, De Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 2017;389:1195–205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2).
- [31] Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? *J Clin Oncol* 2005;23:7497–502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1147>.
- [32] Bernstein L, Ross RK. Endogenous Hormones and Breast Cancer Risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48–65. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036116>.
- [33] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005;365:1687–717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0).
- [34] Popa CN. BREAST CANCER RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY QUANTIFIED BY RESIDUAL CANCER BURDEN (RCB) SCORE. *FARMACIA* 2022;70:712–9. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.4.17>.

- [35] Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013;31:860–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0902>.
- [36] Miglietta F, Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Vernaci G, Menichetti A, et al. Validation of Residual Proliferative Cancer Burden as a Predictor of Long-Term Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer. *The Oncologist* 2020;25:e1355–62. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0201>.
- [37] Popa CN, Bîrlă R, Daniela D, Iosif C, Chirita E, Mateş IN. Predictive Factors of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Validated by Three Anatomopathological Scores: Residual Cancer Burden, Chevallier System, and Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Cureus* 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.59391>.
- [38] West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, deLeeuw RJ, Nelson BH, et al. Tumour-infiltrating FOXP3+ lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:155–62. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.524>.
- [39] Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26:259–71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>.

## Lista cu lucrările științifice publicate

**1. C. N. Popa, R. Bîrlă, D. E. Dinu, C. Iosif, E. Chirita, I. N. Mates.** Breast Cancer Response To Neoadjuvant Chemotherapy Quantified By Residual Cancer Burden (RCB) Score. *FARMACIA*. 2022 Jun 26;70(4):712–9.

ISSN / eISSN: 0014-8237 / 2065-0019

Web of Science Core Collection, JCR® Impact Factor: Science Citation Index Expanded – 1,6 for 2022

Web-link:<https://farmaciajournal.com/issue-articles/breast-cancer-response-to-neoadjuvant-chemotherapy-quantified-by-residual-cancer-burden-rcb-score/>

**2. C. N. Popa, R. Bîrlă, D. E. Dinu, C. Iosif, E. Chirita, I. N. Mates.** Predictive Factors of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Validated by Three Anatomopathological Scores: Residual Cancer Burden, Chevallier System, and Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Cureus*. 2024 Apr 30.

Web of Science Core Collection: Emerging Sources Citation Index – 1.1

Web-link:<https://www.cureus.com/articles/232861-predictive-factors-of-neoadjuvant-chemotherapy-response-in-breast-cancer-validated-by-three-anatomopathological-scores-residual-cancer-burden-chevallier-system-and-tumor-infiltrating-lymphocytes>

**3. C. N. Popa, V. D. Bratu, E. C. Popa, D. E. Dinu, C. Iosif, E. Chirita, I. N. Mates.** Neoadjuvant Chemotherapy: Friend or Foe. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2024; 19(2): 417-422.

ISSN / e-ISSN: 1841-9038 / 2069-6116

Web-link:[https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024\\_19\(22\)\\_No2\\_pg417-422.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024_19(22)_No2_pg417-422.pdf)