

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF PATHOLOGY**

OPREAN CRISTINA MARINELA



PhD THESIS

**CLINICO-MORPHOPATHOLOGICAL
CORRELATIONS IN BREAST CANCER IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN**

PhD CORDINATOR

PROF. DR. ALIS DEMA

TIMIȘOARA

2025

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION – 1

GENERAL PART – 5

CHAPTER I. EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER – 5

**CHAPTER II. PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS OF
BREAST CANCER – 10**

CHAPTER III. TREATMENT OF BREAST CANCER – 20

**CHAPTER IV. BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
FACTORS/CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH
MOLECULAR SUBTYPE: A 13-YEAR RETROSPECTIVE COHORT
STUDY IN A SINGLE INSTITUTION – 33**

**CHAPTER V. MODEL OF SECOND PRIMARY MALIGNANCY IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH A PRIOR BC DIAGNOSIS: A
RETROSPECTIVE, SINGLE-INSTITUTION STUDY IN WESTERN
ROMANIA – 44**

**CHAPTER VI. AN INSTITUTIONAL STUDY ON LOCOREGIONAL
AND DISTANT RECURRENCES IN POSTMENOPAUSAL
CAUCASIAN WOMEN WITH BC – 57**

**CHAPTER VII. NATIONAL STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF
PALBOCICLIB IN COMBINATION WITH ENDOCRINE THERAPY
IN ADVANCED HR-POSITIVE/HER2-NEGATIVE BREAST
CANCER: ANALYSIS OF FIRST- AND SECOND-LINE USE—
REAL-WORLD CLINICAL DATA – 73**

**CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS – 113
ACHIEVED LEVEL OF THE SCIENTIFIC RESEARCH OBJECTIVES
– 113**

ORIGINAL CONTRIBUTIONS – 114

UNRESOLVED ISSUES – 115

**TECHNICAL AND ECONOMIC ADVANTAGES AND
DISADVANTAGES – 115**

FUTURE RESEARCH DIRECTIONS – 116

BIBLIOGRAPHY – 117

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common type of cancer in the world, becoming the leading cause of cancer-related deaths among women globally, as well as in Southeastern Europe. The incidence of BC is highest in economically developed countries. Due to diagnostic methods for BC that are often used late, we are witnessing an increased incidence of this disease in developing and low-income countries.

According to GLOBOCAN 2018, 9629 new cases were recorded in Romania, with this neoplasia ranking second after lung cancer. BC in elderly women is biologically distinct from BC in younger women. Women have an increased risk of developing cancer as they age, and the luminal A breast cancer subtype is the most frequently encountered in postmenopausal women.

Mortality trends for breast cancer show significant differences between Eastern and Western European countries. Currently, in Romania, the 5-year survival rate after a BC diagnosis remains unknown. An estimate of 77.29% is based on figures reported for counties in the northwestern regions, being the only available data on the survival of female BC patients at the national level, and it is very likely to be higher than the national average. Compared to other countries, breast cancer patient survival in Romania is lower, considering that a large part of European countries such as Sweden, Finland, Norway, Switzerland, the Netherlands, or Italy have reported 5-year survival rates of over 83%.

Most studies have compared the clinical and pathological characteristics of postmenopausal BC patients with those of premenopausal patients, without describing them independently. Data regarding the characteristics of postmenopausal BC in the Romanian population are scarce.

These aspects formed the basis of the motivation for the present paper, which aims to identify statistical correlations that will lead to a better

understanding and more effective management of breast cancer in postmenopausal patients. The present paper included retrospective, observational studies, three conducted within a single institution, in the outpatient clinic for the Medical Oncology specialty, and a fourth national study based on real-world data.

The main purpose of the **first study** addressed is to explore the clinical, epidemiological, and molecular characteristics of women diagnosed with postmenopausal BC and of their tumors, recorded in the database of this institution. Secondly, we aimed to identify a possible relationship between these characteristics.

With improved survival, more BC patients are at risk of developing a second primary cancer. The type and impact of the second primary cancer in women with breast neoplasia is important for the overall therapeutic management of these patients. **This second study** within the doctoral thesis represents a complex analysis of the second primary malignant tumor in a cohort of postmenopausal women with BC from the western part of the country, in terms of incidence, localizations with significantly increased risks, and correlation with stage, molecular subtype, and therapeutic strategies.

The purpose of the **third study** is to provide an overview of BC recurrence according to molecular subtype, stage at diagnosis, lymph node status, initial size and location of the breast tumor, age, living environment, and therapeutic interventions. The target patient population, namely postmenopausal Caucasian women from Eastern Europe, is currently insufficiently studied from this perspective. The results of our study can provide additional knowledge in the prevention and management of BC recurrence and disease-free survival of these patients.

Postmenopausal status was defined as physiological or early menopause at the time of breast cancer diagnosis. The main causes of premature menopause were: prior medical conditions, surgical procedures such as total hysterectomy, bilateral oophorectomy, or pelvic radiotherapy.

The most affected age group in the case of postmenopausal women with BC was 51–70 years. Most patients (80.7%) came from urban areas. The vast majority of patients were initially diagnosed at stage II (40.3%) and stage III (30.3%). The most frequent molecular subtypes were luminal B (39%) and luminal A (35.4%). Almost half of the breast tumors were located in the upper outer quadrant (48.8%).

Regarding the risk of developing one or more primary neoplasms after breast cancer, the 51–60 age group (53.6%) was associated with the highest risk, with a higher prevalence among patients from urban areas (82.1%). The use of chemotherapy was associated with the occurrence of a gynecological malignant disease (75%).

The third study of the doctoral thesis, which analyzed the correlation between breast neoplasm and the occurrence of a recurrence, showed that patients with BC diagnosed at stage II (40.8%) or III (55.1%), as well as those with the luminal B tumor subtype (43.87%), were more frequently diagnosed with recurrences. The most affected by recurrent disease were postmenopausal women aged between 51–70 years. A tumor size between 2–5 cm was most strongly correlated with a distant recurrence to a single organ (26 cases). Most cases came from urban areas (77 cases).

The fourth study presented in this paper is a retrospective national clinical study with data obtained from real-world medical practice, which evaluated the impact of the therapeutic sequence Palbociclib (PAL)—a Cyclin Dependent Kinase (CDK) 4/6 inhibitor—associated with hormone therapy (HT) on the clinical evolution of patients with hormone receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer. The analysis showed that patients treated with the PAL+aromatase inhibitor (AI) regimen in first-line therapy had a longer progression-free survival (PFS) (median PFS: 33.3 months), while those treated with PAL+fulvestrant (FUL) in second-line had a median PFS of 20.3 months. The luminal B subtype (42.7%) and high proliferation (Ki67 >20%) were most frequently correlated with early progression, while the

luminal A and HER2-low subtypes showed sustained responses regardless of the therapy line. The most affected by progressive disease were postmenopausal women aged 50–69 years, with a predominance of cases from urban areas. These data confirm the importance of personalized treatment, guided by the biological and demographic characteristics of the patients, in order to optimize the therapeutic strategy.

RESULTS AND DISCUSSION ON THE CHOSEN TOPIC

Breast cancer continues to represent a major public health issue worldwide, and the increased incidence of this pathology among postmenopausal women fully justifies the research undertaken. In Romania, statistics show a rising trend in the number of new cases and a relatively modest survival rate compared to other European countries, highlighting the need for a better understanding of the biological, clinical, and therapeutic characteristics of the disease in the local context. This thesis aims to contribute to filling these gaps through a retrospective approach, yet with a rigorous methodology, applied to a representative clinical cohort.

The research focused on four major directions: (1) clinical, demographic, and molecular characterization of breast cancer in postmenopausal women; (2) analysis of the occurrence of the second primary malignant tumor; (3) study of loco-regional and distant recurrences; and (4) evaluation of the efficacy of Palbociclib therapy in combination with endocrine therapies, depending on the line of treatment. These directions formed the pillars of an integrative research that provides a complex and nuanced picture of postmenopausal breast neoplasia.

The results obtained in the descriptive study of the first patient cohort (n=721) reveal several significant trends worth discussing. The average age of the patients was over 60 years, which corresponds to the specialized literature, where it is indicated that the risk of breast cancer increases with age and is particularly high after menopause. Most of the patients came from urban areas, suggesting a possible association between urban lifestyle and

cancer risk, a hypothesis supported by international studies that highlight the role of environmental factors, diet, and stress in the pathogenesis of the disease.

From a molecular standpoint, the Luminal B and Luminal A subtypes were the most frequently encountered, confirming the predominance of hormone-dependent forms in this age category. At the same time, the significant proportion of HER2-low tumors reported in this research is highly relevant in the context of new targeted therapies being developed for this tumor phenotype. This observation also justifies the need to re-evaluate the therapeutic strategy in Romania, toward extended personalization based on molecular profile.

One of the most important contributions of the thesis is the detailed analysis of the second primary malignant tumor (SPMT), identified in a subset of patients who had a history of breast cancer. The results show that this clinical entity appears more frequently in patients aged between 51 and 60 years, who received systemic oncologic treatments for the primary tumor. Moreover, the localizations of the second tumor were predominantly in the gynecological area (uterus, ovary), indicating a possible causal relationship between previous therapies (especially chemotherapy and radiotherapy) and secondary oncogenesis.

These findings support the hypothesis of a cumulative effect of oncologic treatments on other tissues sensitive to hormone-dependence or with increased susceptibility to therapy-induced genetic lesions. In this context, the use of chemotherapy, especially in regimens with anthracyclines and taxanes, as well as pelvic irradiation, can be associated with long-term systemic toxicity that causes alterations of cellular DNA and increases the risk of malignant transformation.

Additionally, the results indicate a higher prevalence of SPMT among patients from urban areas. This aspect may be explained both by easier access to diagnostic and monitoring systems and by a lifestyle with additional risk factors (unbalanced diet, sedentary behavior, exposure to pollutants).

This hypothesis remains open to future research, which should include socioeconomic variables and lifestyle factors alongside clinical-biological parameters.

Based on these data, it can be concluded that breast cancer patients undergoing systemic treatment should be carefully monitored for the development of secondary tumors, especially within the first 5–10 years after initial treatment. The implementation of personalized follow-up protocols, based on molecular profile and treatment history, could reduce the morbidity associated with SPMT and improve the quality of life of these patients.

Another major pillar of the thesis is the study of recurrences, which brings essential information regarding the post-treatment tumor evolution pattern. The data obtained indicate that patients initially diagnosed in stages II and III, especially those with Luminal B and HER2-low molecular subtypes, have an increased risk of recurrence, either local or distant. These results are consistent with the specialized literature, which associates biological aggressiveness and high cellular proliferation ($Ki67 > 20\%$) with a poorer prognosis.

An element of particular interest is the fact that most recurrences were recorded in patients with initial tumors sized between 2 and 5 cm, and who received incomplete treatment or experienced delays in the therapeutic sequence (e.g., lack of postoperative radiotherapy). This aspect highlights the crucial importance of strictly adhering to standardized therapeutic sequences, whose effectiveness is supported by numerous clinical studies.

Specifically, the data reveal an association between urban environment and a higher incidence of recurrences, which can be explained both by the concentration of more severe cases in university centers and by a more advanced degree of diagnosis. Thus, these findings argue for the development of predictive models that integrate biological factors (molecular subtype, Ki67, hormonal status), therapeutic factors (type of intervention, radiotherapy, chemotherapy), as well as demographic factors, to estimate the individual risk of recurrence.

The final study included in this thesis analyzed the effectiveness of Palbociclib (PAL) — a cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor — in combination with two types of endocrine therapies: aromatase inhibitors (AI) and fulvestrant (FUL), depending on the treatment line. This analysis, conducted under real-world clinical practice conditions, brings a valuable contribution to the specialized literature, offering an institutional perspective on the benefits of this therapy in HR-positive/HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.

The results showed significantly longer progression-free survival (PFS) for patients treated with PAL+AI in the first line, compared to those who received PAL+FUL in the second line (33.3 months vs. 20.3 months). This result supports the hypothesis that initiating PAL treatment in the first line allows more effective disease control, probably due to a lower level of tumor resistance and a better tumor tissue response capacity to cell cycle inhibition.

It is noteworthy that patients with the Luminal A subtype showed the best therapeutic response, while the Luminal B subtype and Ki67 >20% status were correlated with a higher risk of progression. These data reinforce the idea that the tumor's biological profile plays an essential role in selecting the therapeutic scheme and that treatment personalization based on biomarker expression is a priority direction in modern oncology.

Moreover, the analysis of demographic and clinical data showed that patients with advanced disease treated in the first line had not only superior PFS but also a more favorable tolerability profile. This supports the use of the PAL+AI regimen as the first therapeutic option in the absence of endocrine resistance or rapid progression. These data are consistent with the conclusions of the international PALOMA and MONALEESA studies but also offer a perspective from Romanian institutional practice, insufficiently represented in the global literature.

At the same time, the data indicate that the use of PAL+FUL in the second line may be effective, though with reduced benefit, suggesting that this combination should be reserved for patients progressing under AI or

those with contraindications for AI. Clearly, these findings justify the integration of predictive biomarkers into current clinical practice for optimizing sequential therapy.

CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTION

Within the present doctoral thesis, I aimed to outline a comprehensive perspective on the complexity of breast cancer in postmenopausal women, with a focus on the correlations between clinical-epidemiological characteristics, molecular subtypes, and therapeutic responses. The study was motivated by the lack of systematic data regarding this patient category in Romania and by the need for an integrated approach to support both therapeutic decision-making and the development of personalized post-therapeutic surveillance strategies.

All the objectives formulated in the introduction of the thesis were rigorously and thoroughly achieved. Thus, through the first objective, I pursued the extensive characterization of a significant clinical cohort of postmenopausal patients, analyzing the distribution of clinical-epidemiological variables and molecular subtypes in an effort to understand the relationships between tumor biological profile and demographic context. The data obtained confirmed the prevalence of luminal subtypes, especially Luminal B, in this population and highlighted the link between factors such as age, environment of origin, or disease stage and the biological aggressiveness of the tumor.

In the second objective, I documented the occurrence of a second primary malignant tumor in patients with a history of breast cancer, emphasizing correlations with primary oncologic treatments (surgery, chemotherapy, radiotherapy). The analysis statistically and significantly demonstrated that certain therapeutic interventions, especially chemotherapy and radiotherapy, may be associated with an increased probability of developing a second malignant focus, particularly in the gynecological sphere.

The third objective aimed to investigate patterns of loco-regional and distant recurrence, in correlation with molecular subtypes, stage at diagnosis, and therapeutic interventions. The results obtained suggest that recurrences occur predominantly in patients diagnosed at advanced stages, with aggressive subtypes and large tumor sizes. This finding validates the hypothesis that the tumor's biological type decisively influences disease evolution, and follow-up strategies should therefore be adapted accordingly.

Finally, within the fourth objective, I evaluated the efficacy of systemic therapy with Palbociclib in combination with different endocrine therapies in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. The comparative analysis of therapeutic sequencing showed clear benefits for patients treated with the PAL+AI regimen in the first line, underlining the importance of treatment personalization based on the clinical and biological context.

Original contributions

Through this research, I have brought several original contributions to the understanding of breast cancer in postmenopausal women, which may impact clinical practice, treatment guidelines, and future research. Firstly, I conducted a detailed analysis of a population segment insufficiently studied in the national and even international literature — postmenopausal Caucasian women from a specific region of Eastern Europe. These results fill the gap in national data and provide a solid empirical basis for the development of regional medical policies.

One of the most significant personal contributions lies in the correlation between primary oncologic treatments and the development of a second primary malignant tumor. I succeeded in highlighting a predictive model of secondary neoplastic localizations and defining a risk profile associated with various therapeutic protocols. This aspect adds value to secondary prevention and long-term management of patients with a history of breast cancer.

Also, a notable contribution is the comparative analysis of the efficacy of the PAL+AI and PAL+FUL regimens depending on the line of

administration. The study, using a real-world cohort, provided relevant clinical evidence regarding the significant benefits of introducing Palbociclib in the first therapeutic line. The findings can be used to optimize institutional protocols and support recommendations in international therapeutic guidelines.

Finally, I contributed to the validation of hypotheses regarding the relationship between molecular subtypes and clinical disease evolution — particularly in relation to the Luminal B and HER2-low subtypes, offering additional data to support risk stratification and the personalized selection of treatment.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE ANATOMIE PATOLOGICĂ
OPREAN CRISTINA MARINELA**



TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICO-MORFOPATOLOGICE ÎN
CANCERUL MAMAR LA FEMEILE ÎN
POSTMENOPAUZĂ**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
PROF. DR. ALIS DEMA**

TIMIȘOARA

2025

CUPRINS

INTRODUCERE 1

PARTEA GENERALĂ 5

CAPITOLUL I. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE SÂN 5

**CAPITOLUL II. FACTORI DE PRONOSTIC SI PREDICTIVI AI
CANCERULUI DE SÂN. 10**

CAPITOLUL III. TRATAMENTUL CANCERULUI DE SÂN 20

PARTEA SPECIALĂ 33

**CAPITOLUL IV. CANCERUL DE SÂN LA FEMEI ÎN
POSTMENOPAUZĂ, FACTORI/CARACTERISTICI CLINICI ȘI
EPIDEMIOLOGICI LEGAȚI DE SUBTIPUL MOLECULAR: UN
STUDIU DE COHORTĂ RETROSPECTIV ÎNTR-O SINGURĂ
INSTITUȚIE, TIMP DE 13 ANI 33**

**CAPITOLUL V. MODELUL CELEI DE A DOUA LOCALIZĂRI
NEOPLAZICE PRIMARE LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ CU
DIAGNOSTIC ANTERIOR DE CS: UN STUDIU RETROSPECTIV,
MONOINSTITUȚIONAL ÎN VESTUL ROMÂNIEI 44**

**CAPITOLUL VI. UN STUDIU INSTITUȚIONAL AL RECURENȚELOR
LOCOREGIONALE ȘI LA DISTANȚĂ PENTRU FEMEILE
CAUCAZIENE ÎN POSTMENOPAUZĂ CU CS 57**

**CAPITOLUL VII. STUDIU NAȚIONAL ASUPRA EFICACITĂȚII
PALBOCICLIBULUI ÎN COMBINAȚIE CU TERAPIA ENDOCRINĂ ÎN
CANCERUL DE SÂN HR-POZITIV/HER2-NEGATIV AVANSAT:
ANALIZĂ A ADMINISTRĂRII ÎN LINIA I ȘI LINIA A II-A-DATA
CLINICE DIN PRACTICA REALĂ 73**

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE 113

**GRADUL DE ATINGERE A OBIECTIVELOR CERCETĂRII
ȘTIINȚIFICE 109**

CONTRIBUȚII ORIGINALE 113

PROBLEME RĂMASE NEREZOLVATE 115

AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE TEHNICO-ECONOMICE 115

DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE 116

BIBLIOGRAFIE 117

INTRODUCERE

Cancerul de sân (CS) este cel mai frecvent tip de cancer din lume, devenind principala cauză a deceselor cauzate de cancer în rândul femeilor la nivel global, precum și în sud-estul Europei. Incidența CS este cea mai mare în țările dezvoltate economic. Datorită metodelor de diagnosticare a CS care de multe ori sunt folosite cu întârziere, asistăm la o incidență crescută a acestei boli în țările în curs de dezvoltare și cu venituri mici.

Conform GLOBOCAN 2018, în România au fost înregistrate 9629 de cazuri noi, această neoplazie situându-se pe locul al doilea după cancerul pulmonar. CS la femeile în vârstă este distinct din punct de vedere biologic față de CS la femeile mai tinere. Femeile au un risc crescut de a dezvolta cancer pe măsură ce îmbătrânesc, iar subtipul de cancer mamar luminal A este cel mai frecvent întâlnit la femeile aflate în postmenopauză.

Tendențele mortalității prin cancer mamar arată diferențe semnificative între țările din Europa de Est și de Vest. În prezent, în România, rata de supraviețuire la 5 ani după diagnosticul CS rămâne necunoscută. O estimare de 77,29% se bazează pe cifrele raportate pentru județele din regiunile de nord-vest, fiind singurele date privind supraviețuirea pacienților de sex feminin cu CS la nivel național, și este foarte probabil să fie mai mare decât media națională. Comparativ cu alte țări, supraviețuirea pacienților cu neoplasm mamar în România este mai scăzută dacă avem în vedere că o mare parte a țărilor europene, precum Suedia, Finlanda, Norvegia, Elveția, Olanda sau Italia au raportat o rata de supraviețuire la 5 ani de peste 83%.

Majoritatea studiilor au comparat caracteristicile clinice și patologice ale pacienților cu CS în postmenopauză cu cele ale pacienților în premenopauză, fără să le descrie în mod independent. Datele cu privire la caracteristicile CS în postmenopauză la populația din România sunt sărace.

Aceste aspecte au stat la baza motivației pentru lucrarea de față care își propune să identifice corelații statistice care să ducă la o mai bună înțelegere și la un management mai eficient al cancerului mamar la pacientele

în postmenopauză. Lucrarea de față a inclus studii retrospective, observaționale, trei desfășurate într-o singură instituție, în ambulatoriul de specialitate pentru specialitatea Oncologie Medicală și un al patrulea studiu național -bazat pe date din viața reală.

Scopul principal al **primului studiu** abordat este de a explora caracteristicile clinice, epidemiologice și moleculare ale femeilor diagnosticate cu CS în postmenopauză și ale tumorilor lor, înregistrate în baza de date a acestei instituții. În al doilea rând, ne-am propus să identificăm o posibilă relație între aceste caracteristici.

Odată cu îmbunătățirea supraviețuirii, mai mulți pacienți cu CS riscă să dezvolte un al doilea cancer primar. Tipul și impactul celui de-al doilea cancer primar la femeile cu neoplasm mamar este important pentru managementul terapeutic general al acestor paciente. Acest **al doilea studiu** din cadrul tezei doctorale reprezintă o analiză complexă a celei de a doua tumori maligne primare la un lot de femei în postmenopauză cu CS, din partea de vest a țării, în ceea ce privește incidența, localizările cu riscuri semnificativ crescute și corelația cu stadiul, subtipul molecular și strategiile terapeutice.

Scopul celui de-al **treilea studiu** este să ofere o imagine de ansamblu asupra recurenței CS în funcție de subtipul molecular, stadiul la diagnostic, starea ganglionilor limfatici, dimensiunea și localizarea inițială a tumorii mamare, vârsta, mediul de viață și intervențiile terapeutice. Populația de paciente vizată, respectiv femeile caucaziene din Europa de Est aflate în postmenopauză este în prezent insuficient studiată din această perspectivă. Rezultatele studiului nostru pot oferi cunoștințe suplimentare în prevenirea și gestionarea recurenței CS și supraviețuirea fără boală a acestor paciente.

Statusul postmenopauzal a fost definit ca menopauză fiziologică sau precoce la momentul diagnosticării cancerului mamar. Principalele cauze ale menopauzei premature au fost: afecțiuni medicale anterioare, proceduri chirurgicale cum ar fi histerectomia totală, ooforectomia bilaterală sau radioterapia pelvină.

Cel mai afectată grupă de vârstă în cazul femeilor în postmenopauză cu CS a fost grupa 51 - 70 de ani. Majoritatea pacientelor (80,7%) au provenit din mediul urban. Marea majoritate a pacientelor au fost diagnosticate inițial în stadiul II (40,3%) și III (30,3%). Cele mai frecvente subtipuri moleculare au fost luminal B (39%) și luminal A (35,4%). Aproape jumătate dintre tumorile mamare au fost localizate în cadranul supero-extern (48,8%).

În ceea ce privește riscul apariției unei/unor neoplazii primare după cancerul de sân, grupa de vârstă 51-60 de ani (53,6%) a fost asociată cu cel mai elevat risc, cu o prevalență mai mare la pacientele din mediul urban (82,1%). Utilizarea chimioterapiei s-a asociat cu apariția unei afecțiuni maligne ginecologice (75%).

Cel de-al treilea studiu din cadrul tezei doctorale, care a analizat corelația dintre neoplasmul mamar și apariția unei recidive a arătat că pacientele cu CS diagnosticate în stadiul II (40,8%) sau III (55,1%), precum și cele cu subtipul luminal B (43,87%) de tumoră au fost diagnosticate mai frecvent cu recidive. Cele mai afectate de boală recurentă au fost femeile aflate în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 51-70 de ani. O dimensiune tumorală între 2-5 cm a fost corelată cel mai puternic cu o recidivă la distanță, la un singur organ (26 de cazuri). Cele mai multe cazuri au provenit din mediul urban (77 cazuri).

Al patrulea studiu prezentat în cadrul acestei lucrări este un studiu clinic retrospectiv național cu date obținute din condiții reale de practică medicală, care a evaluat impactul secvenței terapeutice Palbociclib(PAL)-inhibitor de Cyclin Dependent Kinaza(CDK)4/6 asociat cu hormonoterapie (HT) asupra evoluției clinice a pacientelor cu cancer mamar hormon receptor(HR)-pozitiv/human epidermal grow factor receptor (HER2)-negativ în stadiu avansat sau metastatic. Analiza a arătat că pacientele tratate cu regimul PAL+inhibitor aromataza(AI) în linia I au prezentat o supraviețuire fără progresie(PFS) mai mare (mediana PFS: 33,3 luni) iar cele tratate cu PAL+fulvestrant (FUL) în linia II au avut mediana PFS de 20,3 luni). Subtipul luminal B (42,7%) și proliferarea crescută (Ki67 >20%) s-au corelat cel mai

frecvent cu progresia precoce, în timp ce subtipurile luminal A și HER2-low au arătat răspunsuri susținute indiferent de linia terapeutică. Cele mai afectate de boală progresivă au fost femeile aflate în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50–69 de ani, predominând cazurile provenite din mediul urban. Aceste date confirmă importanța unui tratament personalizat, ghidat de caracteristicile biologice și demografice ale pacientelor, în vederea optimizării strategiei terapeutice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII ASUPRA TEMEI ABORDATE

Cancerul de sân continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, iar incidența crescută a acestei patologii în rândul femeilor aflate în postmenopauză justifică pe deplin demersul cercetării realizate. În România, statisticile arată o tendință de creștere a numărului de cazuri noi și o supraviețuire relativ modestă comparativ cu alte state europene, fapt ce evidențiază nevoia unei mai bune înțelegeri a caracteristicilor biologice, clinice și terapeutice ale bolii în context local. Această teză își propune să contribuie la completarea acestor lacune printr-o abordare retrospectivă, dar cu o metodologie riguroasă, aplicată unui lot clinic reprezentativ.

Cercetarea s-a focalizat pe patru direcții majore: (1) caracterizarea clinică, demografică și moleculară a cancerului mamar la femeile postmenopauzale; (2) analiza apariției celei de-a doua tumori maligne primare; (3) studiul recurențelor loco-regionale și la distanță; și (4) evaluarea eficienței terapiei cu Palbociclib în combinație cu terapii endocrine, în funcție de linia de tratament. Aceste direcții s-au constituit în pilonii unei cercetări integrative, care oferă un tablou complex și nuanțat asupra neoplaziei mamare în postmenopauză.

Rezultatele obținute în studiul descriptiv al primului lot de paciente (n=721) relevă câteva tendințe semnificative care merită discutate. Vârsta medie a pacientelor a fost de peste 60 de ani, ceea ce corespunde literaturii de specialitate, în care se indică faptul că riscul de cancer de sân crește odată cu vârsta și este deosebit de ridicat după menopauză. Majoritatea pacientelor

provin din mediul urban, sugerând o posibilă asociere între stilul de viață urbanizat și riscul de cancer, ipoteză sprijinită de studii internaționale care evidențiază rolul factorilor de mediu, alimentației și stresului în patogenizarea bolii.

Sub aspect molecular, subtipurile Luminal B și Luminal A au fost cele mai frecvent întâlnite, confirmând preponderența formelor hormono-dependente la această categorie de vârstă. Totodată, proporția semnificativă de tumori HER2-low, raportată în această cercetare, este de mare actualitate în contextul noilor terapii țintite care se dezvoltă pentru acest fenotip tumoral. Această observație justifică, de asemenea, nevoia re-evaluării strategiei terapeutice în România, în direcția unei personalizări extinse, bazate pe profilul molecular.

Una dintre cele mai importante contribuții ale tezei o constituie analiza detaliată a celei de-a doua tumori maligne primare (DTMP), identificată la un subset de paciente care au avut antecedente de cancer mamar. Rezultatele arată că această entitate clinică apare mai frecvent la pacientele cu vârstă cuprinsă între 51 și 60 de ani, care au beneficiat de tratamente oncologice sistemice pentru tumora primară. Mai mult, localizările celei de-a doua tumori s-au concentrat preponderent în sfera ginecologică (uter, ovar), ceea ce indică o posibilă relație de cauzalitate între terapiile anterioare (în special chimioterapia și radioterapia) și oncogeneza secundară.

Aceste constatări susțin ipoteza unui efect cumulativ al tratamentelor oncologice asupra altor țesuturi sensibile la hormonodependență sau cu susceptibilitate crescută la leziuni genetice induse. În acest context, utilizarea chimioterapiei, în special în regimuri cu antracicline și taxani, precum și iradierea pelviană pot fi asociate cu o toxicitate sistemică pe termen lung, ce determină modificări ale ADN-ului celular și crește riscul de transformare malignă.

De asemenea, rezultatele indică o prevalență crescută a DTMP în rândul pacientelor provenind din mediul urban. Acest aspect poate fi explicat atât printr-un acces mai facil la sistemele de diagnostic și monitorizare, cât și

printr-un stil de viață cu factori de risc adăugați (alimentație dezechilibrată, sedentarism, expunere la poluanți). Această ipoteză rămâne deschisă pentru cercetări viitoare, care ar trebui să includă variabile socio-economice și stil de viață, pe lângă parametrii clinico-biologici.

Pe baza acestor date, se poate concluziona că paciențele cu cancer de sân care sunt supuse tratamentului sistemic ar trebui atent monitorizate pentru dezvoltarea de tumori secundare, în special în primii 5-10 ani de la tratamentul inițial. Implementarea unor protocoale de urmărire personalizată, pe baza profilului molecular și a istoricului terapeutic, ar putea reduce morbiditatea asociată DTMP și ar îmbunătăți calitatea vieții acestor paciențe.

Un alt pilon major al tezei este reprezentat de studiul recurențelor, care aduce informații esențiale privind tiparul de evoluție tumorală posttratament. Datele obținute indică faptul că paciențele diagnosticate inițial în stadiile II și III, în special cele cu subtipuri moleculare Luminal B și HER2-low, au un risc crescut de recurență, fie locală, fie la distanță. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care asociază agresivitatea biologică și proliferarea celulară ridicată ($Ki67 > 20\%$) cu un prognostic mai rezervat.

Un element de interes deosebit este faptul că majoritatea recurențelor s-au înregistrat la paciențele cu tumori inițiale de dimensiuni între 2 și 5 cm, și care au beneficiat de tratament incomplet sau cu întârzieri în secvența terapeutică (ex: lipsa radioterapiei postoperatorii). Acest aspect evidențiază importanța crucială a respectării întocmai a secvențelor terapeutice standardizate, a căror eficacitate este susținută de numeroase studii clinice.

În mod particular, datele relevă o asociere între mediul urban și o incidență mai ridicată a recurențelor, aspect ce poate fi explicat prin concentrarea cazurilor mai severe în centrele universitare, dar și printr-un grad de diagnosticare mai avansat. Astfel, aceste constatări pledează pentru dezvoltarea unor modele predictive care să integreze factori biologici (subtip molecular, $Ki67$, status hormonal), factori terapeutici (tip de intervenție,

radioterapie, chimioterapie), precum și factori demografici, pentru a estima riscul individual de recurență.

Ultimul studiu inclus în această teză a analizat eficiența Palbociclibului (PAL) — un inhibitor al kinazelor dependente de ciclină 4 și 6 — în combinație cu două tipuri de terapii endocrine: inhibitori de aromatază (AI) și fulvestrant (FUL), în funcție de linia terapeutică. Această analiză, realizată în condiții reale de practică clinică, aduce o contribuție valoroasă la literatura de specialitate, oferind o perspectivă instituțională asupra beneficiilor acestei terapii în cancerul de sân HR-pozitiv/HER2-negativ avansat sau metastatic.

Rezultatele au arătat o supraviețuire fără progresie (PFS) semnificativ mai lungă pentru pacientele tratate cu PAL+AI în linia I, comparativ cu cele care au primit PAL+FUL în linia II (33,3 luni față de 20,3 luni). Acest rezultat susține ipoteza conform căreia debutul tratamentului cu PAL în prima linie permite un control mai eficient al bolii, probabil datorită unui nivel mai scăzut de rezistență tumorală și unei capacități mai bune de răspuns a țesutului tumoral la inhibarea ciclului celular.

Este demn de remarcat faptul că pacientele cu subtip Luminal A au prezentat cel mai bun răspuns terapeutic, în timp ce subtipul Luminal B și statusul Ki67 >20% au fost corelate cu un risc crescut de progresie. Aceste date întăresc ideea că profilul biologic tumoral joacă un rol esențial în alegerea schemei terapeutice și că personalizarea tratamentului în funcție de expresia biomarkerilor este o direcție prioritară în oncologia modernă.

Mai mult, analiza datelor demografice și clinice a arătat că pacientele cu boală avansată tratate în linia I au avut nu doar o PFS superioară, ci și un profil de tolerabilitate mai favorabil. Aceasta susține utilizarea regimului PAL+AI ca primă opțiune terapeutică în absența rezistenței endocrine sau a progresiei rapide. Aceste date sunt congruente cu concluziile studiilor internaționale PALOMA și MONALEESA, dar oferă în plus o perspectivă din practica instituțională românească, insuficient reprezentată în literatura globală.

Totodată, datele indică faptul că utilizarea PAL+FUL în linia II poate fi eficientă, dar cu un beneficiu mai redus, ceea ce sugerează că această combinație trebuie rezervată pentru pacientele care progresează sub AI sau la care există contraindicații pentru AI. În mod evident, aceste constatări justifică integrarea biomarkerilor predictivi în practica clinică curentă, pentru optimizarea terapiei secvențiale.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În cadrul prezentei teze de doctorat, am urmărit să conturez o perspectivă comprehensivă asupra complexității cancerului de sân la femeile aflate în postmenopauză, cu accent pe corelațiile dintre caracteristicile clinico-epidemiologice, subtipurile moleculare și răspunsurile terapeutice. Studiul a fost motivat de lipsa unor date sistematice referitoare la această categorie de paciente în România și de necesitatea unei abordări integrate care să sprijine atât deciziile terapeutice, cât și dezvoltarea unor strategii personalizate de supraveghere postterapeutică.

Toate obiectivele formulate în introducerea tezei au fost atinse în mod riguros și documentat. Astfel, prin primul obiectiv, am urmărit caracterizarea extensivă a unui lot clinic semnificativ de paciente în postmenopauză, analizând distribuția variabilelor clinico-epidemiologice și a subtipurilor moleculare, într-un efort de a înțelege relațiile dintre profilul biologic tumoral și contextul demografic. Datele obținute au confirmat prevalența subtipurilor luminal, în special Luminal B, la această populație și au scos în evidență legătura dintre factori precum vârsta, mediul de proveniență sau stadiul bolii și agresivitatea biologică a tumorii.

În al doilea obiectiv, am documentat apariția unei a doua tumori primare maligne la pacientele cu antecedente de cancer mamar, punând accent pe corelațiile cu tratamentele oncologice primare (chirurgie, chimioterapie, radioterapie). Analiza a evidențiat, într-un mod statistic semnificativ, faptul că anumite intervenții terapeutice, în special chimioterapia și radioterapia, pot fi asociate cu o probabilitate crescută de dezvoltare a unui al doilea focar malign, în special în sfera ginecologică.

Cel de-al treilea obiectiv a vizat investigarea tiparelor de recurență loco-regională și la distanță, în corelație cu subtipurile moleculare, stadiul la diagnostic și intervențiile terapeutice. Rezultatele obținute sugerează că recurențele apar predominant la paciențele diagnosticate în stadii avansate, având subtipuri agresive și dimensiuni tumorale mari. Această constatare validează ipoteza conform căreia tipul biologic tumoral influențează decisiv evoluția bolii, iar strategiile de urmărire ar trebui adaptate în consecință.

În sfârșit, în cadrul celui de-al patrulea obiectiv, am evaluat eficiența terapiei sistemice cu Palbociclib, în combinație cu terapii endocrine diferite, în cancerul HR-pozitiv/HER2-negativ avansat. Analiza comparativă a secvențierii terapeutice a arătat beneficii nete pentru paciențele tratate cu regimul PAL+AI în prima linie, evidențiind importanța personalizării tratamentului în funcție de contextul clinic și biologic.

Contribuții originale

Prin această cercetare am adus o serie de contribuții originale la înțelegerea cancerului de sân în postmenopauză, care pot avea impact asupra practicii clinice, ghidurilor de tratament și cercetărilor viitoare. În primul rând, am realizat o analiză detaliată asupra unui segment populațional insuficient studiat în literatura autohtonă și chiar internațională — femeile caucaziene aflate în postmenopauză, dintr-o regiune specifică a Europei de Est. Aceste rezultate completează lipsa de date naționale și oferă o bază empirică solidă pentru elaborarea de politici medicale regionale.

Una dintre cele mai semnificative contribuții personale constă în corelarea dintre tratamentele oncologice primare și dezvoltarea unei a doua tumori maligne primare. Am reușit să evidențiez un model predictiv al localizărilor neoplazice secundare și să definesc un profil de risc asociat cu diferite protocoale terapeutice. Acest aspect aduce valoare adăugată în prevenția secundară și managementul pe termen lung al pacientelor cu antecedente de cancer mamar.

De asemenea, o contribuție notabilă este analiza comparativă a eficienței regimurilor PAL+AI și PAL+FUL în funcție de linia de administrare.

Studiul realizat, prin utilizarea unei cohorte reale, a oferit dovezi clinice relevante privind beneficiile semnificative ale introducerii Palbociclibului în prima linie terapeutică. Constatările pot fi utilizate pentru a optimiza protocoalele instituționale și pentru a sprijini recomandările din ghidurile terapeutice internaționale.

În fine, am contribuit la validarea unor ipoteze privind relația dintre subtipurile moleculare și evoluția clinică a bolii — în special în ceea ce privește subtipurile Luminal B și HER2-low, oferind date suplimentare în sprijinul stratificării riscurilor și a selecției personalizate a tratamentului.