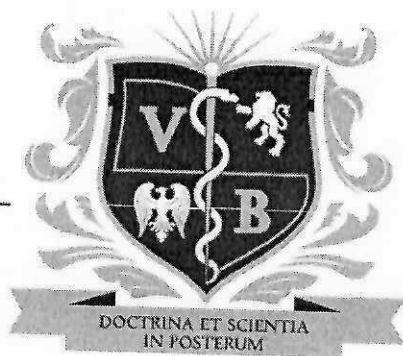




Anexa nr. 23, Cod: UMFVBT- MET/CSUD/28/2025 - 23

Școala Doctorală Medicină

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

„ROLUL FACTORILOR PROGNOSTICI ȘI PREDICTIVI ÎN INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI SISTEMIC AL CANCERULUI MAMAR: APLICAȚII CLINICE ÎN STADIUL METASTATIC”

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. BRIGITHA VLAICU

Motivarea cercetării

Cancerul mamar este cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la femei la nivel mondial și rămâne o cauză majoră de mortalitate oncologică. În România, impactul bolii este important, pe fondul creșterii incidenței și al diferențelor privind diagnosticul precoce și accesul la terapii moderne. Dincolo de dimensiunea epidemiologică, cancerul mamar se caracterizează printr-o heterogenitate biologică și clinică marcată, care influențează evoluția bolii, răspunsul la tratament și prognosticul.

Progresele în caracterizarea histopatologică și moleculară au permis trecerea de la tratamente predominant citotoxice la strategii terapeutice individualizate, ghidate de biomarkeri precum receptorii hormonali, HER2, PD-L1 și alterările moleculare. Totuși, variabilitatea răspunsului chiar în cadrul acelorași subtipuri evidențiază necesitatea identificării unor factori suplimentari cu valoare prognostică și predictivă.

În acest context, cercetarea doctorală s-a concentrat asupra rolului factorilor prognostici și predictivi în individualizarea tratamentului sistemic al cancerului mamar, cu aplicații clinice în special în stadiul metastatic. O direcție principală de cercetare a fost reprezentată de evaluarea factorilor clinici, metabolici și antropometrici, cu accent asupra indicelui de masă corporală. Deși obezitatea este un factor bine documentat în etiologia și prognosticul cancerului mamar, semnificația indicelui de masă corporală în boala metastatică și, în particular, la paciențele cu

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250. Int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



cancer mamar HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6 rămâne insuficient clarificată. Datele disponibile sunt heterogene, iar indicele de masă corporală reprezintă un parametru accesibil, dar limitat prin incapacitatea sa de a diferenția masa musculară de țesutul adipos și de a caracteriza distribuția acestuia.

Pornind de la această problemă, cercetarea a urmărit într-o primă direcție sintetizarea sistematică a dovezilor existente privind valoarea prognostică și predictivă a indicelui de masă corporală la paciențele tratate cu inhibitori CDK4/6. Ulterior, ipoteza a fost investigată într-o cohortă națională, multicentrică, provenită din practica oncologică reală, prin evaluarea impactului indicelui de masă corporală asupra răspunsului terapeutic, supraviețuirii fără progresie și supraviețuirii generale la paciențele cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib. Această analiză s-a dezvoltat pe cadrul metodologic și clinic al studiului național PALBO01/2021, care a urmărit eficacitatea și siguranța palbociclibului în practica medicală curentă din România.

O a doua direcție a cercetării a vizat rolul biomarkerilor consacrați în individualizarea tratamentului unor situații clinice cu prognostic sever și reprezentare limitată în studiile clinice randomizate. Criza viscerală constituie un astfel de context, în care necesitatea obținerii unui răspuns terapeutic rapid trebuie echilibrată cu alterarea funcției organelor și cu riscul crescut de toxicitate. Prin analiza unor cazuri de cancer mamar HER2-pozitiv și, respectiv, cancer mamar triplu negativ metastatic cu expresie PD-L1 crescută, au fost evaluate posibilitățile de adaptare a tratamentului sistemic pe baza profilului biologic tumoral și a evoluției clinice individuale.

Prin studiile realizate în cadrul tezei, am urmărit să evidențiez faptul că individualizarea tratamentului cancerului mamar nu poate fi fundamentată exclusiv pe un singur biomarker sau pe o singură caracteristică a pacientei. Factorii moleculari și imunohistochimici validați, caracteristicile clinice ale bolii, localizarea metastazelor, statusul metabolic și parametrii antropometrici trebuie interpretați într-un context integrat. În acest sens, obiectivul general al tezei a fost evaluarea rolului factorilor prognostici și predictivi în optimizarea tratamentului sistemic al cancerului mamar metastatic și identificarea limitelor, dar și a potențialului clinic, al unor biomarkeri accesibili utilizați în practica oncologică curentă.

Structura tezei de doctorat

Teza de doctorat este structurată în două părți principale: partea generală, care sintetizează fundamentele teoretice și datele actuale din literatura de specialitate, și partea specială, care

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | JAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



cuprinde contribuțiile științifice proprii și rezultatele cercetărilor realizate în cadrul programului doctoral.

Partea generală este organizată în patru capitole. Primul capitol este dedicat epidemiologiei cancerului mamar și include date referitoare la incidență, mortalitate și principalii factori de risc, clasificați în factori modificabili și nemodificabili. Al doilea capitol abordează clasificarea histopatologică și moleculară a cancerului mamar, cu prezentarea principalelor subtipuri biologice luminal, HER2-pozitiv și triplu negativ, precum și a limitelor clasificării moleculare tradiționale. Al treilea capitol prezintă evoluția terapiei sistemice, de la chimioterapie și terapie endocrină la terapiile țintite, inhibitorii CDK4/6, inhibitorii PI3K/AKT/mTOR, inhibitorii PARP, conjugatele anticorp-medicament și imunoterapie. Ultimul capitol al părții generale este dedicat factorilor prognostici și predictivi în cancerul mamar, cu accent pe biomarkerii anatomopatologici și moleculari, factorii clinici, metabolici și antropometrici și necesitatea dezvoltării unor modele predictive integrate.

Partea specială cuprinde patru studii care investighează, din perspective complementare, rolul factorilor prognostici și predictivi în individualizarea tratamentului sistemic al cancerului mamar metastatic. Primul studiu este o recenzie sistematică a literaturii privind valoarea prognostică și predictivă a indicelui de masă corporală la pacientele cu cancer mamar HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6. Al doilea studiu este o analiză observațională retrospectivă, multicentrică, realizată pe o cohortă națională de paciente cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib, având ca obiectiv evaluarea impactului indicelui de masă corporală asupra răspunsului terapeutic, supraviețuirii fără progresie și supraviețuirii generale. Acest studiu s-a dezvoltat pe baza cadrului metodologic al studiului național PALBO01/2021, publicat separat și inclus între lucrările științifice asociate tezei. Al treilea studiu constă în analiza unui caz de cancer mamar HER2-pozitiv complicat cu criză viscerală la o pacientă tânără, cu accent pe adaptarea secvențială a tratamentului sistemic în contextul unei disfuncții viscerele severe. Al patrulea studiu prezintă managementul unei crize viscerele hepatice la o pacientă cu cancer mamar triplu negativ metastatic PD-L1-pozitiv, tratată prin asocierea chimioterapiei cu imunoterapia, evidențiind relevanța expresiei PD-L1 în ghidarea strategiei terapeutice.

Teza se încheie cu un capitol de concluzii și contribuții personale, în care sunt sintetizate principalele rezultate ale cercetărilor, relevanța lor clinică, limitele studiilor și elementele de originalitate ale lucrării.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, Int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | FBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



Contribuții științifice esențiale

O contribuție științifică importantă a tezei constă în sintetizarea și analiza critică a datelor din literatura de specialitate privind valoarea prognostică și predictivă a indicelui de masă corporală la paciențele cu cancer mamar HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6. Recenzia sistematică a inclus 14 studii și a evidențiat o heterogenitate importantă a rezultatelor disponibile. Deși unele studii au sugerat un posibil avantaj de supraviețuire la paciențele supraponderale sau obeze, majoritatea nu au demonstrat o asociere constantă și reproductibilă între IMC și supraviețuirea fără progresie sau supraviețuirea generală. Aceste rezultate susțin concluzia că IMC, analizat izolat, nu reprezintă un biomarker suficient de robust pentru estimarea prognosticului sau pentru predicția beneficiului tratamentului cu inhibitori CDK4/6.

Un element relevant rezultat din această analiză este evidențierea limitelor IMC ca marker al statusului metabolic și al compoziției corporale. Studiile care au evaluat parametri imagistici mai complecși, precum aria masei musculare scheletice, sarcopenia și țesutul adipos visceral, au sugerat că aceștia pot avea o valoare prognostică superioară IMC. Astfel, teza susține necesitatea orientării cercetărilor viitoare către evaluarea standardizată a compoziției corporale și integrarea acestor parametri cu factorii clinici și moleculari, în locul utilizării IMC ca marker singular.

O a doua contribuție majoră este furnizarea unor date real-world provenite dintr-o cohortă națională, multicentrică, de 326 de pacienți cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib. Analiza nu a evidențiat diferențe semnificative ale ratei de răspuns obiectiv, beneficiului clinic, supraviețuirii fără progresie sau supraviețuirii generale în funcție de categoria de IMC. În schimb, prezența metastazelor hepatice a reprezentat un factor prognostic independent pentru o PFS mai scurtă, iar metastazele hepatice și cerebrale au fost asociate independent cu o supraviețuire generală mai redusă. Aceste rezultate contribuie la o mai bună definire a valorii prognostice reale a IMC și sugerează că particularitățile bolii metastatice au o relevanță prognostică mai mare decât statusul ponderal în această populație.

Un alt aport al tezei este reprezentat de evaluarea individualizării tratamentului în situații clinice critice, insuficient reprezentate în studiile clinice randomizate, prin analiza a două cazuri de criză viscerală. În cazul cancerului mamar HER2-pozitiv, utilizarea secvențială și adaptată a paclitaxelului, trastuzumabului și pertuzumabului a permis obținerea unui răspuns clinic, biologic și imagistic important în contextul unei disfuncții hepatice și pulmonare severe. Cazul susține menținerea valorii predictive a statusului HER2 pentru terapia anti-HER2 chiar și în condițiile unei

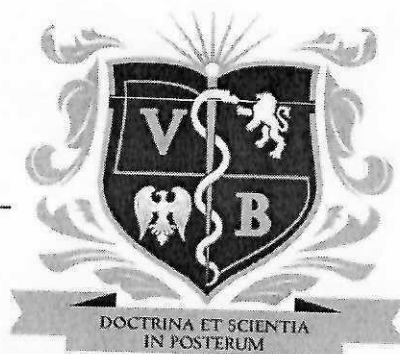
Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, Int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



crize viscerale severe, precum și posibilitatea adaptării progresive a intensității tratamentului în funcție de toleranța și evoluția pacientei.

În cazul pacientei cu cancer mamar triplu negativ metastatic PD-L1-pozitiv și criză viscerală hepatică, strategia secvențială de inițiere a chimioterapiei cu introducerea ulterioară a pembrolizumabului a fost asociată cu un beneficiu clinic și biologic important. Cazul evidențiază potențiala relevanță predictivă a expresiei PD-L1 foarte crescute, cu CPS 80, inclusiv într-un context de disfuncție viscerală severă. De asemenea, dinamica statusului receptorilor hormonalți pe parcursul evoluției bolii subliniază importanța rebiopsierii la momentul recurenței metastatice, atât pentru confirmarea subtipului biologic, cât și pentru identificarea biomarkerilor care pot modifica strategia terapeutică.

În ansamblu, contribuțiile tezei susțin o abordare integrată a individualizării tratamentului sistemic în cancerul mamar metastatic, prin corelarea biomarkerilor consacrați cu factorii clinici, biologici și antropometrici.

Contribuții personale

Contribuțiile personale realizate în cadrul tezei s-au concentrat asupra investigării factorilor prognostici și predictivi cu potențial de aplicabilitate în individualizarea tratamentului sistemic al cancerului mamar. Am urmărit în mod particular rolul indicelui de masă corporală și al parametrilor antropometrici în contextul terapiei cu inhibitori CDK4/6, precum și relevanța biomarkerilor tumorali în situații clinice severe, insuficient reprezentate în studiile clinice randomizate.

În cadrul recenziei sistematice, contribuția personală a constat în formularea întrebării de cercetare, selecția și analiza critică a studiilor și sintetizarea rezultatelor. Această analiză a permis conturarea ipotezei conform căreia IMC, utilizat izolat, are o valoare limitată ca biomarker prognostic sau predictiv și a susținut necesitatea evaluării unor parametri mai complecși ai compoziției corporale.

Pentru studiul multicentric real-world, am participat la dezvoltarea analizei secundare privind impactul IMC la pacientele cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib, pornind de la cadrul metodologic al studiului național PALBO01/2021. Am contribuit la definirea variabilelor de interes și a obiectivelor analizei, la structurarea și interpretarea datelor clinice, precum și la evaluarea relației dintre IMC, răspunsul terapeutic, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea generală. Rezultatele obținute au permis evidențierea faptului că IMC nu reprezintă

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250. Int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAP, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



un factor prognostic independent în această populație, spre deosebire de anumite caracteristici ale bolii metastatice, precum prezența metastazelor hepatice și cerebrale.

Contribuția personală a inclus și analiza și valorificarea științifică a două cazuri clinice de cancer mamar cu criză viscerală, unul HER2-pozitiv și unul triplu negativ PD-L1-pozitiv. Aceste cazuri au fost selectate pentru relevanța lor clinică și pentru capacitatea de a ilustra importanța adaptării tratamentului sistemic în funcție de biomarkerii tumorali, statusul funcțional și severitatea afectării viscerale. În cazul pacientei cu TNBC metastatic, rebiopsierea la recidivă a permis confirmarea fenotipului triplu negativ, testarea PD-L1 și alegerea unei strategii terapeutice bazate pe chimioimunoterapie.

Rezultatele cercetării au fost valorificate prin cinci lucrări științifice publicate în reviste internaționale indexate, dintre care patru ca prim autor și una ca autor de corespondență. Aceste publicații reflectă contribuția la conceperea, analiza, interpretarea și diseminarea rezultatelor cercetării doctorale. Contribuția personală a constat în integrarea datelor din literatura de specialitate, practica oncologică reală și cazuri clinice, în vederea susținerii unei abordări individualizate a tratamentului sistemic al cancerului mamar metastatic.

Lucrări științifice care fac parte integrantă din teza de doctorat:

1. Badau LM, Oprean CM, Ciocoiu AD, Epure P, Vlaicu B. The Prognostic and Predictive Value of Body Mass Index in Patients with HR+/HER2- Breast Cancer Treated with CDK4/6 Inhibitors: A Systematic Literature Review. *Cancers*. 2026;18(1):81. doi:10.3390/cancers18010081. Prim autor și autor de corespondență.
2. Badau LM, Epure P, Margan MM, Margan R, Ciocoiu AD, Oprean CM, et al. Body Mass Index and Outcomes in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Treated with Palbociclib: Insights from a National Real-World Study. *Cancers*. 2026;18(9):1379. doi:10.3390/cancers18091379. Prim autor.
3. Badau LM, Ciocoiu AD, Oprean CM, Segarceanu NA, Gheju A, Vlaicu B. Management of HER2-Positive Breast Cancer for a Young Patient with Visceral Crisis—The Adjuvant Role of Lifestyle Changes. *Current Oncology*. 2022;29(3):1890–1901. doi:10.3390/curroncol29030154. Prim autor.
4. Badau LM, Epure P, Margan MM, Ciocoiu AD, Dragomir GM, Vlaicu B. Management of Hepatic Visceral Crisis Using Chemoimmunotherapy in PD-L1-High Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Case Report. *Diagnostics*. 2026;16(6):924. doi:10.3390/diagnostics16060924. Prim autor.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



5. Oprean CM, Badau LM, Petrita R, Median MD, Dema A. Real-World, National Study of Palbociclib in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A 2.5-Year Follow-Up PALBO01/2021. *Diagnostics*. 2025;15(9):1173. doi:10.3390/diagnostics15091173. Autor de corespondență.

Comentariu critic

Rezultatele obținute în cadrul tezei trebuie interpretate în raport cu particularitățile metodologice ale studiilor incluse. Recenzia sistematică a evidențiat o heterogenitate importantă între studiile analizate, determinată de diferențe privind dimensiunea cohortelor, categoriile de IMC utilizate, tipul inhibitorului CDK4/6, linia de tratament și criteriile de evaluare. Majoritatea studiilor au fost observaționale, predominant retrospective, ceea ce limitează posibilitatea formulării unor concluzii definitive și nu a permis realizarea unei meta-analize cantitative robuste.

Studiul multicentric real-world prezintă avantajul includerii unui număr relativ mare de pacienți din șase centre oncologice din România (Timișoara, Cluj-Napoca, București, Iași), reflectând mai fidel practica clinică curentă. Totuși, caracterul retrospectiv poate introduce bias de selecție și nu permite stabilirea unor relații cauzale. Criteriul de includere care a impus minimum trei luni de tratament cu palbociclib poate conduce la selectarea unei populații cu prognostic relativ mai favorabil, prin excluderea pacienților cu progresie rapidă, deces precoce sau întrerupere timpurie a tratamentului. De asemenea, nu au fost disponibile date detaliate privind toxicitatea, reducerile de doză, intensitatea relativă a dozei sau modificările ponderale pe parcursul tratamentului.

O altă limitare importantă este utilizarea IMC ca principal parametru antropometric. Deși accesibil și ușor reproductibil, acesta nu permite diferențierea între masa musculară și țesutul adipos și nu oferă informații privind distribuția grăsimii corporale. În consecință, absența unei asocieri între IMC și rezultatele terapeutice nu exclude un posibil rol prognostic al compoziției corporale, iar evaluarea sarcopeniei și a adipozității viscerale reprezintă o direcție relevantă pentru cercetările viitoare.

Cele două prezentări de caz oferă informații clinice relevante privind individualizarea tratamentului în criza viscerală, o situație insuficient reprezentată în studiile clinice randomizate. Totuși, caracterul de prezentări de caz nu permite generalizarea rezultatelor sau formularea unor recomandări terapeutice ferme. Valoarea acestora constă în principal în ilustrarea unor strategii terapeutice adaptate profilului biologic și severității tabloului clinic.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timișoara, Cod 300041, România

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018



Aceste limitări nu reduc relevanța rezultatelor obținute, ci conturează direcții pentru cercetări ulterioare, în special studii prospective, cu metodologii standardizate și integrarea unor parametri mai complecși ai compoziției corporale și a biomarkerilor clinici și moleculari.

Concluzii

Cercetările incluse în această teză evidențiază complexitatea individualizării tratamentului sistemic al cancerului mamar metastatic și necesitatea integrării datelor biologice, clinice și antropometrice în procesul decizional. Niciun factor analizat izolat nu poate surprinde în totalitate heterogenitatea bolii și variabilitatea răspunsului terapeutic.

Prin abordarea complementară a datelor din literatura de specialitate, a informațiilor provenite din practica oncologică reală și a unor situații clinice complexe, teza contribuie la susținerea unui model de evaluare multidimensională a pacientei cu cancer mamar metastatic. Rezultatele obținute oferă totodată premise pentru continuarea cercetărilor privind identificarea și validarea unor modele prognostice și predictive integrate, cu aplicabilitate în practica clinică.

Nume prenume: **BĂDAU LARISA-MARIA**

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. BRIGITHA VLAICU

Data:

Semnătura:

Prof. Univ. Dr. Brigitha Vlaicu
Cod C 10745

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018