

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

**FACULTY OF MEDICINE
Department XIV Microbiology**

BĂDĂU LARISA-MARIA



PHD THESIS

**THE ROLE OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS IN
PERSONALIZED SYSTEMIC THERAPY FOR BREAST CANCER:
CLINICAL APPLICATIONS IN METASTATIC DISEASE**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. BRIGITHA VLAICU

Timișoara

2026

TABLE OF CONTENTS

List of Published Scientific Papers	VI
List of Abbreviations and Symbols	VII
List of Figures	X
List of Tables	XI
Acknowledgements	XII
INTRODUCTION	1
GENERAL PART	5
Chapter 1. Epidemiology of breast cancer	5
1.1. Breast cancer incidence and mortality	5
1.2. Risk factors for breast cancer	6
1.2.1. Non-modifiable risk factors	7
1.2.2. Modifiable risk factors	9
Chapter 2. Classification and biology of breast cancer	13
2.1. Histopathological and molecular classification of breast cancer	13
2.2. Luminal breast cancer	15
2.3. HER2-positive breast cancer	16
2.4. Triple-Negative/Basal-like breast cancer	17
2.5. Other subtypes and limitations of traditional molecular classification	19
Chapter 3. Evolution of systemic therapies	23
3.1. Chemotherapy	23
3.2. Endocrine therapy	24
3.3. Targeted therapies	25
3.3.1. CDK4/6 inhibitors	25
3.3.2. PI3K/AKT/mTOR inhibitors	28
3.3.3. PARP inhibitors	29
3.3.4. Antibody–Drug Conjugates	30
3.4. Immunotherapy	31
Chapter 4. Prognostic and predictive factors in breast cancer: clinical importance and current perspectives	33
4.1. Definition and clinical relevance of prognostic and predictive factor	33
4.2. Classical histopathological factors	34
4.3. Molecular factors	37
4.4. Clinical, metabolic, and anthropometric factors	40
4.5. Limitations of current biomarkers and the need for integrated predictive models	44
SPECIAL PART	45
Study 1. Prognostic and predictive value of body mass index in patients with HR+/HER2– breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: a systematic literature review	45
1.1. Study objectives	45
1.2. Materials and methods	46
1.2.1. Study type and methodological compliance	46
1.2.2. Search strategy	46
1.2.3. Inclusion and exclusion criteria	47
1.2.4. Selection process and data extraction	48
1.3. Results	49
1.3.1. General characteristics of included studies	49
1.3.2. BMI associated with improved survival outcomes	50
1.3.3. Absence of a significant association between BMI and survival outcomes	52
1.3.4. Limitations of BMI as a biomarker and the relevance of body composition parameters	53

1.3.5. Overall synthesis of results	55
1.4. Discussion	55
Study 2. Body mass index and outcomes in HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with palbociclib: insights from a national real-world study	61
2.1. Study objectives	61
2.2. Materials and methods	61
2.2.1. Study design and analyzed population	61
2.2.2. Data collection and definition of body mass index	63
2.2.3. Evaluation criteria	64
2.2.4. Statistical analysis	64
2.2.5. Ethical considerations	65
2.3. Results	66
2.3.1. Characteristics of the study population	66
2.3.2. Tumor Response to palbociclib according to body mass index	69
2.3.3. Progression-free survival	70
2.3.4. Overall survival	76
2.3.5. Summary of main results	78
2.4. Discussion	79
Study 3. Management of HER2-Positive Breast Cancer for a Young Patient with Visceral Crisis—The Adjuvant Role of Lifestyle Changes.....	87
3.1. Study objectives	87
3.2. Materials and methods	87
3.2.1. Ethical considerations	89
3.3. Case presentation	89
3.3.1. Initial diagnosis	89
3.3.2. Initial curative-intent treatment and post-therapeutic evolution	92
3.3.3. Disease recurrence and onset of visceral crisis	93
3.3.4. Management of visceral crisis	94
3.3.5. Evolution during treatment and therapeutic response	95
3.4. Discussion	99
Study 4. Management of hepatic visceral crisis using chemoimmunotherapy in PD-L1-High metastatic triple-negative breast cancer: a case report	103
4.1. Study objectives	103
4.2. Materials and methods	104
4.2.1. Ethical considerations	105
4.3. Case presentation	105
4.3.1. Initial diagnosis	105
4.3.2. Initial treatment	106
4.3.3. Disease recurrence and confirmation of the triple-negative subtype	107
4.3.4. Onset of hepatic visceral crisis	108
4.3.5. Introduction of pembrolizumab and therapeutic response	110
4.4. Discussion	114
CONCLUSIONS	119
REFERENCES	124
APPENDIX I. Main characteristics and results of the studies included in the systematic review	I
FULL-TEXT PUBLISHED ARTICLES	III

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide and one of the leading causes of cancer-related mortality. According to the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), the incidence of this disease continues to rise, with more than 2.3 million new cases and approximately 670,000 deaths reported annually. In Romania, BC ranks first in incidence among women and remains a major cause of mortality, in the context of significant disparities compared to Western European countries regarding early detection and access to effective therapies.

Over the last decades, the development of modern systemic therapies, targeted therapies, and immunotherapy has significantly improved the prognosis of patients with advanced or metastatic BC. Nevertheless, clinical evolution and therapeutic response remain highly heterogeneous, being influenced by numerous biological, molecular, and clinical factors.

The HR+/HER2- subtype accounts for approximately 70% of BC cases and represents the main category of patients eligible for treatment with CDK4/6 inhibitors. The introduction of palbociclib, ribociclib, and abemaciclib in combination with endocrine therapy has substantially changed the therapeutic standard for metastatic HR+/HER2- BC, randomized clinical trials demonstrating significant benefits in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). In parallel, anti-HER2 therapies and immunotherapy have considerably expanded therapeutic options for patients with aggressive biological subtypes.

In recent years, oncologic research has increasingly focused on identifying additional prognostic and predictive factors capable of contributing to treatment individualization and optimization of therapeutic management. Among these, anthropometric and metabolic parameters have become subjects of growing interest, considering the complex relationship between obesity, chronic inflammation, metabolism, and tumor progression.

Adipose tissue represents an active endocrine organ involved in the secretion of adipokines, pro-inflammatory cytokines, and growth factors with roles in cellular proliferation, angiogenesis, and tumor progression. Chronic inflammation associated with obesity may influence the tumor microenvironment and contribute to therapeutic resistance. Furthermore, hyperinsulinemia and insulin resistance may activate molecular pathways involved in breast carcinogenesis and resistance to endocrine and targeted therapies, including the PI3K/AKT/mTOR pathway.

In this context, the relationship between obesity and the efficacy of modern systemic therapies has become an important research direction. However, published results remain contradictory. Some studies have suggested a poorer prognosis in obese patients, whereas others have not demonstrated significant differences regarding therapeutic response or survival.

At the same time, certain categories of patients remain underrepresented in randomized clinical trials, particularly those with severe organ dysfunction or visceral crisis, limiting the availability of standardized therapeutic recommendations for these severe clinical situations. Visceral crisis represents a life-threatening condition characterized by severe organ dysfunction caused by rapid progression of neoplastic disease and frequently requires urgent initiation of systemic treatment.

Starting from these premises, the present doctoral thesis aimed to evaluate prognostic and predictive factors involved in the evolution and therapeutic response of patients with BC, with particular emphasis on the role of anthropometric parameters in the efficacy of modern therapies and on treatment individualization in complex clinical situations insufficiently represented in randomized clinical trials.

This doctoral thesis brings together several types of studies investigating the role of prognostic and predictive factors in BC and is structured into two main parts. The general section summarizes current literature data regarding BC epidemiology, biology and classification, the evolution of systemic therapies, and the role of prognostic and predictive factors. The main molecular subtypes of BC, mechanisms of action of CDK4/6 inhibitors, anti-HER2 therapies and immunotherapy, as well as the principal mechanisms of therapeutic resistance are presented.

The special section includes the author's original contributions, namely a systematic literature review, an original observational retrospective multicenter study, and two case reports.

Research Objectives

The main objective of the thesis was to evaluate the role of prognostic and predictive factors in the individualization of systemic treatment for BC, focusing on the impact of body mass index (BMI) on clinical outcomes in patients with metastatic HR+/HER2- BC treated with CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy.

Secondary objectives included:

- evaluation of the impact of BMI on PFS and OS;

- analysis of therapeutic response and clinical benefit according to clinical and biological characteristics;
- identification of clinicopathological factors associated with poor prognosis;
- evaluation of the role of HER2 and PD-L1 biomarkers in guiding therapeutic decisions based on the presented clinical cases;
- performance of a systematic review regarding the role of BMI and body composition in patients treated with CDK4/6 inhibitors;
- highlighting the limitations of standard therapeutic algorithms in severe clinical situations such as visceral crisis.

Through the first objective, I aimed to evaluate the role of BMI as a prognostic and predictive factor in patients with metastatic HR+/HER2- BC treated with CDK4/6 inhibitors. The retrospective multicenter study conducted in six oncology centers in Romania, including 326 patients treated with palbociclib combined with endocrine therapy, demonstrated that BMI was not significantly associated with PFS, OS, or response rates. In contrast, the presence of liver and brain metastases correlated with poor prognosis, confirming the importance of disease extent and metastatic localization in clinical evolution.

The second objective aimed to critically analyze the literature regarding the prognostic and predictive value of BMI in the same population. The systematic review highlighted the heterogeneous and contradictory nature of existing data, confirming that BMI used alone has limited value in predicting therapeutic response, whereas complex body composition parameters such as visceral adipose tissue and skeletal muscle mass may have superior prognostic relevance.

Through the third objective, we aimed to highlight the therapeutic and evolutionary particularities of patients with aggressive forms of metastatic BC associated with visceral crisis. In this regard, we presented two original clinical cases illustrating the importance of treatment individualization in modern oncology and the limitations of the strict inclusion criteria used in randomized clinical trials.

Material and Methods

The main component of the research consisted of a retrospective multicenter study conducted in six oncology centers in Romania, including 326 patients diagnosed with metastatic HR+/HER2- BC treated with palbociclib in combination with endocrine therapy.

Clinicopathological characteristics, BMI categories, treatment lines, metastatic sites, and survival parameters, namely progression-free survival and overall survival, were analyzed.

Patients were divided into two categories according to BMI: $<25 \text{ kg/m}^2$ and $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Statistical analysis included descriptive methods, Kaplan–Meier survival analysis, and univariate and multivariate Cox regression models.

In parallel, a systematic literature review regarding the prognostic and predictive value of BMI in patients with HR+/HER2– BC treated with CDK4/6 inhibitors was performed. The bibliographic search was conducted in the PubMed and Scopus databases according to PRISMA 2020 recommendations.

The thesis also included two original clinical cases of metastatic BC associated with severe visceral crisis, treated using individualized therapeutic strategies outside standard treatment algorithms.

Study 1. Prognostic and Predictive Value of Body Mass Index in Patients with HR+/HER2– Breast Cancer Treated with CDK4/6 Inhibitors: A Systematic Literature Review

The systematic review included studies published between 2015 and 2025 evaluating the relationship between BMI and the efficacy of CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2– BC.

Literature analysis revealed significant heterogeneity among available studies, both regarding study design and BMI classification criteria and evaluated endpoints.

Some studies suggested a possible prognostic advantage in overweight or obese patients, whereas others did not identify significant differences regarding survival or therapeutic response.

In contrast, complex body composition parameters such as sarcopenia, visceral adipose tissue, or skeletal muscle mass demonstrated potentially superior prognostic relevance compared to BMI.

An important aspect highlighted by the obtained results concerns the limitations of using BMI as the sole metabolic evaluation parameter in patients with metastatic BC. Although BMI is a simple and accessible anthropometric marker, it cannot differentiate adipose tissue distribution, muscle mass, or the complex body composition changes associated with neoplastic disease and oncologic treatments.

Recent literature has shown that complex body composition parameters, such as sarcopenia, visceral obesity, or the ratio between muscle mass and adipose tissue, may have superior prognostic relevance compared with BMI.

These aspects are particularly important in the context of modern systemic therapies, including CDK4/6 inhibitors, where tumor metabolism and systemic inflammatory status may influence both treatment pharmacokinetics and tumor sensitivity.

The results of the systematic review support the idea that simplified BMI assessment is insufficient for characterizing the relationship between metabolism and therapeutic response and highlight the need for more accurate anthropometric and metabolic biomarkers.

Study 2. Body Mass Index and Outcomes in HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer Treated with Palbociclib: Insights from a National Real-World Study

The study included 326 patients diagnosed with metastatic HR+/HER2– BC. The median patient age was approximately 60 years, most patients presenting luminal B tumors and visceral metastatic disease.

Palbociclib was administered predominantly in the first-line setting, in combination with aromatase inhibitors or fulvestrant.

Analysis of clinicopathological characteristics did not reveal significant differences between BMI groups regarding most evaluated parameters. However, patients with BMI ≥ 25 kg/m² more frequently presented hypertension and older age.

Median progression-free survival for the entire cohort was approximately 26 months. No statistically significant differences were identified between patients with BMI < 25 kg/m² and those with BMI ≥ 25 kg/m² regarding PFS or OS.

Kaplan–Meier analysis demonstrated relatively similar survival curves between the two BMI categories, both in the overall cohort and in subgroups treated in first- or second-line settings.

In multivariate analysis, the presence of liver and brain metastases was independently associated with poor prognosis and reduced survival, confirming the importance of disease extent and metastatic localization on clinical evolution.

The obtained results suggest that BMI, used as an independent parameter, does not sufficiently reflect the complexity of metabolic status and body composition and has limited value as a prognostic and predictive biomarker in patients treated with CDK4/6 inhibitors.

The results obtained in this multicenter study are consistent with an important part of recent literature suggesting that the relationship between obesity and the efficacy of CDK4/6 inhibitors remains controversial. While some studies reported an association between obesity

and poorer prognosis, other analyses did not demonstrate significant differences between normal-weight and overweight or obese patients.

This heterogeneity of results may be explained by methodological differences between studies, variability of analyzed populations, and the lack of standardized body composition assessment.

Study 3. Management of HER2-Positive Breast Cancer for a Young Patient with Visceral Crisis–The Adjuvant Role of Lifestyle Changes

The first clinical case presented the evolution of a young patient with HER2-positive BC and hepatic and pulmonary visceral crisis, in whom reintroduction of dual anti-HER2 blockade associated with chemotherapy adapted to liver function resulted in significant therapeutic benefit and rapid improvement of hepatic and respiratory function.

Treatment consisted of sequential administration of paclitaxel chemotherapy and dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab, with careful adaptation of therapy according to hepatic function.

Clinical and imaging evolution was favorable, with significant regression of hepatic and pulmonary metastases and progressive normalization of biological parameters.

This case supports the importance of the HER2 biomarker in guiding therapeutic decisions even in severe clinical situations and suggests that anti-HER2 therapies may remain effective even in the context of severe organ dysfunction.

Study 4. Management of Hepatic Visceral Crisis Using Chemoimmunotherapy in PD-L1-High Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Case Report

The second clinical case presented a patient with PD-L1-positive TNBC and extensive liver metastases associated with severe hepatic insufficiency and visceral crisis.

The patient initially received chemotherapy for clinical stabilization, followed by sequential introduction of pembrolizumab. Under treatment, rapid clinical and biological improvement was observed, together with reduction in the size of hepatic lesions.

Moreover, the development of targeted therapies and immunotherapy raises the need to reconsider traditional therapeutic paradigms according to which patients with severe organ dysfunction should be automatically excluded from modern systemic treatments.

The presented results suggest that, in carefully selected situations, modern therapies may provide important clinical benefits even in contexts previously considered incompatible with their administration.

Given the almost complete lack of prospective data regarding the administration of anti-HER2 therapies and immunotherapy in severe organ dysfunction, the presented cases represent some of the few examples reported in the literature regarding the use of these therapies in extreme clinical situations.

The importance of these clinical cases derives not only from their rarity, but also from the fact that they may constitute a starting point for the development of prospective studies dedicated to patients with visceral crisis.

Conclusions and Personal Contributions

The present thesis brings several original contributions to the field of breast oncology, both through its real-world clinical research component and through the integration of insufficiently investigated aspects in current literature.

The main original contribution is represented by the retrospective multicenter study performed in patients with metastatic HR+/HER2- BC treated with palbociclib in Romanian real-world clinical practice.

The study provides data originating from a population insufficiently represented in international literature and contributes to the development of real-world evidence regarding the efficacy of CDK4/6 inhibitors.

The obtained results suggest that BMI used as an independent parameter has limited value in predicting therapeutic response and highlight the need for more complex metabolic and anthropometric biomarkers.

Another important contribution consists of the performance of an updated systematic review regarding the relationship between BMI and the efficacy of CDK4/6 inhibitors, highlighting the heterogeneity of existing data and the lack of consensus regarding the prognostic role of BMI.

Furthermore, the presentation of individualized therapeutic strategies in patients with severe visceral crisis represents a relevant contribution in a field where prospective data remain extremely limited.

The presented clinical cases support the need to reconsider traditional therapeutic limitations and to develop studies dedicated to patients with severe organ dysfunction.

Despite the relevant results obtained, the research also presents several limitations, mainly represented by the retrospective nature of the study, heterogeneity of available data, and the lack of evaluation of complex body composition parameters.

Based on the results and limitations of the present thesis, continuation of research in several directions is considered necessary.

Prospective multicenter studies are required to evaluate the impact of complex body composition parameters on the efficacy of CDK4/6 inhibitors, integrating modern imaging techniques and metabolic biomarkers for the development of more accurate prognostic models. Investigation of the biological mechanisms underlying the relationship between obesity, chronic inflammation, and response to modern systemic therapies represents a priority direction.

Regarding patients with visceral crisis, dedicated prospective studies are necessary in order to develop evidence-based therapeutic recommendations. Last but not least, evaluation of the impact of lifestyle interventions and physical activity on the evolution of patients with metastatic BC treated with targeted therapies and immunotherapy remains a relevant objective.

In conclusion, the results of the present thesis may contribute to optimizing the individualization of systemic treatment in patients with metastatic BC and highlight the necessity of integrating metabolic and clinical biomarkers into modern oncologic practice.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul XIV – Microbiologie

BĂDĂU LARISA-MARIA



TEZĂ DE DOCTORAT

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

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BRIGITHA VLAICU

Timișoara

2026

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate	VI
Lista cu abrevieri și simboluri	VII
Lista figurilor.....	X
Lista tabelor.....	XI
Mulțumiri	XII
INTRODUCERE	1
PARTEA GENERALĂ	5
Capitolul 1. Epidemiologia cancerului mamar	5
1.1. Incidența și mortalitatea cancerului mamar	5
1.2. Factori de risc pentru cancerul mamar	6
1.2.1. Factori de risc nemodificabili	7
1.2.2. Factori de risc modificabili	9
Capitolul 2. Clasificarea și biologia cancerului mamar	13
2.1. Clasificarea histopatologică și moleculară a cancerului mamar	13
2.2. Cancerul mamar luminal	15
2.3. Cancerul mamar HER2-pozitiv	16
2.4. Cancerul mamar triplu negativ/basal-like	17
2.5. Alte subtipuri și limitele clasificării moleculare tradiționale	19
Capitolul 3. Evoluția terapiilor sistemice	23
3.1. Chimioterapia	23
3.2. Terapia endocrină	24
3.3. Terapiile țintite	25
3.3.1. Inhibitorii CDK 4/6	25
3.3.2. Inhibitorii PI3K/AKT/mTOR	28
3.3.3. Inhibitorii PARP	29
3.3.4. Conjugatele anticorp–medicament	30
3.4. Imunoterapia	31
Capitolul 4. Factori prognostici și predictivi în cancerul mamar: importanță clinică și perspective actuale	33
4.1. Definiția și relevanța clinică a factorilor prognostici și predictive	33
4.2. Factorii anatomopatologici clasici	34
4.3. Factori moleculari	37
4.4. Factori clinici, metabolici și antropometrici	40
4.5. Limitele biomarkerilor actuali și nevoia unor modele predictive integrate	44
PARTEA SPECIALĂ	45
Studiul 1. Valoarea prognostică și predictivă a indicelui de masă corporală la pacientele cu cancer mamar HR+/HER2– tratate cu inhibitori CDK4/6: revizuire sistematică a literaturii	45
1.1. Obiectivele studiului	45
1.2. Material și metodă	46
1.2.1. Tipul studiului și conformitatea metodologică	46
1.2.2. Strategia de căutare	46
1.2.3. Criterii de includere și excludere	47
1.2.4. Procesul de selecție și extragerea datelor	48
1.3. Rezultate	49
1.3.1. Caracteristicile generale ale studiilor incluse	49

1.3.2. IMC asociat cu rezultate de supraviețuire superioare	50
1.3.3. Absența unei asocieri semnificative între IMC și rezultatele de supraviețuire	52
1.3.4. Limitele IMC ca biomarker și relevanța parametrilor de compoziție corporală	53
1.3.5. Sinteza generală a rezultatelor.....	55
1.4. Discuții	55
Studiu 2. Impactul indicelui de masă corporală asupra rezultatelor clinice la pacientele cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib	61
2.1. Obiectivele studiului	61
2.2. Material și metodă	61
2.2.1. Designul studiului și populația analizată	61
2.2.2. Colectarea datelor și definirea indicelui de masă corporală	63
2.2.3. Criteriile de evaluare	64
2.2.4. Analiza statistică	64
2.2.5. Considerații etice	65
2.3. Rezultate	66
2.3.1. Caracteristicile populației studiate	66
2.3.2. Răspunsul tumoral la palbociclib în funcție de indicele de masa corporală	69
2.3.3. Supraviețuirea fără progresie	70
2.3.4. Supraviețuirea globală	76
2.3.5. Sinteza principalelor rezultate	78
2.4. Discuții	79
Studiu 3. Abordarea terapeutică a cancerului mamar HER2-pozitiv cu criză viscerală la o pacientă tânără	87
3.1. Obiectivele studiului	87
3.2. Material și metodă	87
3.2.1. Considerații etice	89
3.3. Prezentarea cazului	89
3.3.1. Diagnosticul inițial	89
3.3.2. Tratamentul inițial cu intenție curativă și evoluția postterapeutică	92
3.3.3. Recidiva bolii și instalarea crizei viscerale	93
3.3.4. Managementul crizei viscerale	94
3.3.5. Evoluția sub tratament și răspunsul obținut	95
3.4. Discuții	99
Studiu 4. Chimioimunoterapia în criza viscerală hepatică la o pacientă cu cancer mamar triplu negativ metastatic PD-L1-pozitiv	103
4.1. Obiectivele studiului	103
4.2. Material și metodă	104
4.2.1. Considerații etice	105
4.3. Prezentarea cazului	105
4.3.1. Diagnosticul inițial	105
4.3.2. Tratamentul inițial	106
4.3.3. Recidiva bolii și confirmarea subtipului triplu-negativ	107
4.3.4. Instalarea crizei viscerale hepatice	108
4.3.5. Introducerea pembrolizumabului și răspunsul terapeutic	110
4.4. Discuții	114
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	119
BIBLIOGRAFIE	124
ANEXA I. Caracteristicile principale și rezultatele studiilor incluse în revizuirea sistematică	I
ARTICOLELE PUBLICATE ÎN EXTENSO	III

REZUMAT

Introducere

Cancerul mamar (CM) reprezintă cea mai frecvent diagnosticată neoplazie la femei la nivel mondial și una dintre principalele cauze de mortalitate prin cancer. Conform estimărilor Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), incidența acestei patologii continuă să crească, fiind raportate anual peste 2,3 milioane de cazuri noi și aproximativ 670.000 de decese. În România, CM ocupă primul loc ca incidență în rândul femeilor, reprezentând totodată o cauză majoră de mortalitate, în contextul unor diferențe semnificative față de țările din Europa de Vest în ceea ce privește depistarea precoce și accesul la terapii eficiente.

În ultimele decenii, dezvoltarea terapilor sistemice moderne, a terapilor țintite și a imunoterapiei a modificat semnificativ prognosticul pacienților cu CM avansat sau metastatic. Cu toate acestea, evoluția clinică și răspunsul terapeutic rămân extrem de heterogene, fiind influențate de numeroși factori biologici, moleculari și clinici.

Subtipul HR+/HER2- reprezintă aproximativ 70% dintre cazurile de CM și constituie principala categorie de pacienți candidate la tratamentul cu inhibitori CDK4/6. Introducerea palbociclibului, ribociclibului și abemaciclibului în asociere cu terapia endocrină a modificat semnificativ standardul terapeutic al CM metastatic HR+/HER2-, studiile clinice randomizate demonstrând beneficii importante asupra supraviețuirii fără progresie (PFS) și supraviețuirii globale (OS). În paralel, terapiile anti-HER2 și imunoterapia au extins semnificativ opțiunile terapeutice pentru pacienții cu subtipuri biologice agresive.

În ultimii ani, interesul cercetării oncologice s-a concentrat asupra identificării unor factori prognostici și predictivi suplimentari, capabili să contribuie la individualizarea tratamentului și la optimizarea managementului terapeutic. Printre aceștia, parametrii antropometrici și metabolici au devenit subiecte de interes tot mai importante, având în vedere relația complexă dintre obezitate, inflamație cronică, metabolism și progresia tumorală.

Țesutul adipos reprezintă un organ endocrin activ, implicat în secreția adipokinelor, citokinelor proinflamatorii și a factorilor de creștere cu rol în proliferarea celulară, angiogeneza și progresia tumorală. Inflamația cronică asociată obezității poate influența micromediul tumoral și poate contribui la apariția rezistenței terapeutice. În plus, hiperinsulinemia și rezistența la insulină pot activa căi moleculare implicate în carcinogeneza mamară și în dezvoltarea rezistenței la terapiile endocrine și țintite, inclusiv căile PI3K/AKT/mTOR.

În acest context, relația dintre obezitate și eficacitatea terapiilor sistemice moderne a devenit o direcție importantă de cercetare. Totuși, rezultatele publicate până în prezent rămân contradictorii. Unele studii au sugerat un prognostic mai nefavorabil la pacientele obeze, în timp ce alte cercetări nu au demonstrat diferențe semnificative privind răspunsul terapeutic sau supraviețuirea.

În același timp, anumite categorii de paciente continuă să fie insuficient reprezentate în studiile clinice randomizate, în special pacientele cu disfuncții severe de organ sau cu criză viscerală, ceea ce limitează existența unor recomandări terapeutice standardizate pentru aceste situații clinice severe. Criza viscerală reprezintă o situație amenințătoare de viață caracterizată prin afectare severă de organ determinată de progresia rapidă a bolii neoplazice și necesită frecvent instituirea urgentă a tratamentului sistemic.

Pornind de la aceste premise, prezenta teză de doctorat a urmărit evaluarea unor factori prognostici și predictivi implicați în evoluția și răspunsul terapeutic al pacientelor cu CM, cu accent pe rolul parametrilor antropometrici în eficacitatea terapiilor moderne și pe individualizarea tratamentului în situații clinice complexe, insuficient reprezentate în studiile clinice randomizate.

Prezenta teză de doctorat reunește mai multe tipuri de studii care investighează rolul factorilor prognostici și predictivi în CM și este structurată în două părți principale. Partea generală sintetizează datele actuale din literatura de specialitate privind epidemiologia, biologia și clasificarea CM, evoluția terapiilor sistemice și rolul factorilor prognostici și predictivi. Sunt prezentate principalele subtipuri moleculare ale CM, mecanismele de acțiune ale inhibitorilor CDK4/6, terapiilor anti-HER2 și imunoterapiei, precum și principalele mecanisme de rezistență terapeutică.

Partea specială include contribuțiile proprii, respectiv o revizuire sistematică a literaturii, un studiu original observațional, retrospectiv, multicentric și două lucrări de tip prezentări de caz.

Obiectivele cercetării

Obiectivul principal al tezei a fost evaluarea rolului factorilor prognostici și predictivi în individualizarea tratamentului sistemic al CM, cu accent pe impactul indicelui de masă corporală (IMC) asupra rezultatelor clinice la pacientele cu CM metastatic HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6 în asociere cu terapie endocrină.

Obiectivele secundare au inclus:

- evaluarea impactului IMC asupra PFS și OS;
- analiza răspunsului terapeutic și a beneficiului clinic în funcție de caracteristicile clinice și biologice;
- identificarea unor factori clinico-patologici asociați prognosticului nefavorabil;
- evaluarea rolului biomarkerilor HER2 și PD-L1 în ghidarea deciziilor terapeutice pe baza cazurilor clinice prezentate;
- realizarea unei revizui sistematice privind rolul IMC și al compoziției corporale la pacientele tratate cu inhibitori CDK4/6;
- evidențierea limitelor algoritmilor terapeutici standard în situații clinice severe, precum criza viscerală.

Prin primul obiectiv, am urmărit evaluarea rolului IMC ca factor prognostic și predictiv la pacientele cu CM metastatic HR+/HER2– tratate cu inhibitori CDK4/6. Studiul retrospectiv multicentric desfășurat în șase centre oncologice din România, care a inclus 326 de paciente tratate cu palbociclib în asociere cu terapie endocrină, a demonstrat că IMC nu s-a asociat semnificativ cu PFS, OS sau cu ratele de răspuns. În schimb, prezența metastazelor hepatice și cerebrale s-a corelat cu un prognostic nefavorabil, confirmând importanța extensiei bolii și a localizării metastatice asupra evoluției clinice.

Cel de-al doilea obiectiv a vizat analiza critică a literaturii privind valoarea prognostică și predictivă a IMC în aceeași populație. Revizuirea sistematică realizată a evidențiat caracterul heterogen și contradictoriu al datelor existente, confirmând că IMC utilizat izolat are valoare limitată în predicția răspunsului terapeutic, în timp ce parametrii complecși ai compoziției corporale precum țesutul adipos visceral și masa musculară scheletică — par să dețină o relevanță prognostică superioară.

Prin cel de-al treilea obiectiv, am urmărit evidențierea particularităților terapeutice și evolutive ale unor paciente cu forme agresive de CM metastatic asociate cu criză viscerală. În acest sens, am prezentat două cazuri clinice originale care ilustrează importanța individualizării tratamentului în oncologia modernă și limitele aplicabilității criteriilor stricte de includere din studiile clinice randomizate.

Material și metodă

Componenta principală a cercetării a fost reprezentată de un studiu retrospectiv multicentric desfășurat în șase centre oncologice din România, care a inclus 326 de paciente

diagnosticate cu CM metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib în asociere cu terapie endocrină.

Au fost analizate caracteristicile clinico-patologice, categoriile de IMC, liniile terapeutice, localizările metastatice și parametri de supraviețuire, respectiv supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală.

Pacientele au fost împărțite în două categorii în funcție de IMC: $<25 \text{ kg/m}^2$ și $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Analiza statistică a inclus metode descriptive, analiza Kaplan–Meier pentru supraviețuire și modele de regresie Cox univariată și multivariată.

În paralel, a fost realizată o revizuire sistematică a literaturii privind valoarea prognostică și predictivă a IMC la pacientele cu CM HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6. Căutarea bibliografică a fost efectuată în bazele de date PubMed și Scopus conform recomandărilor PRISMA 2020.

Teza a inclus, de asemenea, prezentarea a două cazuri clinice originale de CM metastatic asociat cu criză viscerală severă, tratate prin strategii terapeutice individualizate, în afara algoritmilor standard.

Studiul 1. Valoarea prognostică și predictivă a indicelui de masă corporală la pacientele cu cancer mamar HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6: revizuire sistematică a literaturii

Revizuirea sistematică a inclus studii publicate între anii 2015–2025 care au evaluat relația dintre IMC și eficacitatea inhibitorilor CDK4/6 la pacientele cu CM HR+/HER2-.

Analiza literaturii a evidențiat o heterogenitate importantă între studiile disponibile, atât în ceea ce privește designul cercetărilor, cât și criteriile de clasificare a IMC și obiectivele evaluate.

O parte dintre studii au sugerat un posibil avantaj prognostic la pacientele supraponderale sau obeze, în timp ce alte studii nu au identificat diferențe semnificative privind supraviețuirea sau răspunsul terapeutic.

În schimb, parametri complecși ai compoziției corporale, precum sarcopenia, țesutul adipos visceral sau masa musculară scheletică, au demonstrat o posibilă relevanță prognostică superioară comparativ cu IMC.

Un aspect important evidențiat de rezultatele obținute este reprezentat de limitările utilizării IMC ca unic parametru de evaluare metabolică la pacientele cu CM metastatic. Deși IMC reprezintă un marker antropometric simplu și accesibil, acesta nu poate diferenția

distribuția țesutului adipos, masa musculară sau modificările complexe ale compoziției corporale asociate bolii neoplazice și tratamentelor oncologice.

În ultimii ani, literatura de specialitate a demonstrat că parametrii complecși ai compoziției corporale, precum sarcopenia, obezitatea viscerală sau raportul dintre masa musculară și țesutul adipos, pot avea o relevanță prognostică superioară comparativ cu IMC.

Aceste aspecte sunt deosebit de importante în contextul terapiilor sistemice moderne, inclusiv inhibitorii CDK4/6, unde metabolismul tumoral și statusul inflamator sistemic pot influența atât farmacocinetica tratamentului, cât și sensibilitatea tumorală.

Rezultatele revizuirii sistematice susțin ideea că evaluarea simplificată prin IMC este insuficientă pentru caracterizarea relației dintre metabolism și răspunsul terapeutic și evidențiază necesitatea dezvoltării unor biomarkeri antropometrici și metabolici mai preciși.

Studiul 2. Impactul indicelui de masă corporală asupra rezultatelor clinice la pacientele cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib

Studiul a inclus 326 de paciente diagnosticate cu CM metastatic HR+/HER2-. Vârsta mediană a pacientelor a fost de aproximativ 60 ani, majoritatea prezentând tumori luminale B și boală metastatică viscerală.

Palbociclibul a fost administrat predominant în prima linie terapeutică, în asociere cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant.

Analiza caracteristicilor clinico-patologice nu a evidențiat diferențe semnificative între grupurile de IMC în ceea ce privește majoritatea parametrilor evaluați. Pacientele cu IMC ≥ 25 kg/m² au prezentat însă mai frecvent hipertensiune arterială și vârstă mai avansată.

Supraviețuirea mediană fără progresie pentru întreaga cohortă a fost de aproximativ 26 luni. Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între pacientele cu IMC < 25 kg/m² și cele cu IMC ≥ 25 kg/m² în ceea ce privește PFS sau OS.

Analiza Kaplan–Meier a demonstrat curbe de supraviețuire relativ similare între cele două categorii de IMC, atât la nivelul întregii cohorte, cât și în subgrupurile tratate în prima sau a doua linie terapeutică.

În cadrul analizei multivariate, prezența metastazelor hepatice și cerebrale s-a asociat independent cu prognostic nefavorabil și reducerea supraviețuirii, confirmând importanța extensiei bolii și a localizării metastatice asupra evoluției clinice.

Rezultatele obținute sugerează că IMC, utilizat ca parametru independent, nu reflectă suficient complexitatea statusului metabolic și a compoziției corporale și are o valoare limitată ca biomarker prognostic și predictiv la pacientele tratate cu inhibitori CDK4/6.

Rezultatele obținute în cadrul studiului multicentric sunt concordante cu o parte importantă a literaturii recente, care sugerează că relația dintre obezitate și eficacitatea inhibitorilor CDK4/6 rămâne controversată. În timp ce unele studii au raportat o asociere între obezitate și prognostic nefavorabil, alte analize nu au demonstrat diferențe semnificative între pacientele normoponderale și cele supraponderale sau obeze.

Această heterogenitate a rezultatelor poate fi explicată prin diferențele metodologice dintre studii, prin variabilitatea populațiilor analizate și prin lipsa unei evaluări standardizate a compoziției corporale.

Studiul 3. Abordarea terapeutică a cancerului mamar HER2-pozitiv cu criză viscerală la o pacientă tânără

Primul caz clinic a prezentat evoluția unei paciente tinere cu CM HER2-pozitiv și criză viscerală hepatică și pulmonară, la care reintroducerea dublei blocaje anti-HER2 asociată cu chimioterapie adaptată funcției hepatice a fost urmată de obținerea unui beneficiu terapeutic semnificativ și de ameliorarea rapidă a funcției hepatice și respiratorii.

Tratamentul a constat în administrarea secvențială a chimioterapiei cu paclitaxel și a dublei blocaje anti-HER2 cu trastuzumab și pertuzumab, cu adaptarea atentă a terapiei la funcția hepatică.

Evoluția clinică și imagistică a fost favorabilă, observându-se regresia semnificativă a metastazelor hepatice și pulmonare și normalizarea progresivă a parametrilor biologici.

Acest caz susține importanța biomarkerului HER2 în ghidarea deciziilor terapeutice chiar și în situații clinice severe și sugerează că terapiile anti-HER2 pot rămâne eficiente chiar și în contextul afectării severe de organ.

Studiul 4. Chimioimunoterapia în criza viscerală hepatică la o pacientă cu cancer mamar triplu negativ metastatic PD-L1-pozitiv

Cel de-al doilea caz clinic a prezentat o pacientă cu TNBC PD-L1 pozitiv și metastaze hepatice extensive asociate cu insuficiență hepatică severă și criză viscerală.

Pacienta a primit inițial chimioterapie pentru stabilizare clinică, urmată de introducerea secvențială a pembrolizumabului. Sub tratament s-a observat ameliorarea clinică și biologică rapidă, precum și reducerea dimensiunilor leziunilor hepatice.

Mai mult, dezvoltarea terapiilor țintite și a imunoterapiei ridică necesitatea reevaluării unor paradigme terapeutice tradiționale, conform cărora pacientele cu insuficiență severă de organ ar trebui excluse automat de la tratamente sistemice moderne.

Rezultatele prezentate sugerează că, în anumite situații atent selecționate, terapiile moderne pot oferi beneficii clinice importante chiar și în contexte considerate anterior incompatibile cu administrarea acestora.

Având în vedere lipsa aproape completă a datelor prospective privind administrarea terapiilor țintite anti-HER2 și a imunoterapiei în contexte de insuficiență severă de organ, cazurile prezentate reprezintă unele dintre puținele exemple raportate în literatura de specialitate privind utilizarea acestor terapii în situații clinice extreme.

Importanța acestor cazuri clinice derivă nu doar din caracterul lor rar, ci și din faptul că ele pot constitui un punct de plecare pentru dezvoltarea unor studii prospective dedicate pacientelor cu criză viscerală.

Concluzii și contribuții personale

Prezenta teză aduce o serie de contribuții originale în domeniul oncologiei mamare, atât prin componenta de cercetare clinică real-world, cât și prin integrarea unor aspecte insuficient investigate în literatura actuală.

Principala contribuție originală este reprezentată de studiul retrospectiv multicentric realizat pe paciente cu CM metastatic HR+/HER2- tratate cu palbociclib în practica clinică reală din România.

Studiul oferă date provenite dintr-o populație insuficient reprezentată în literatura internațională și contribuie la dezvoltarea dovezilor de tip real-world privind eficacitatea inhibitorilor CDK4/6.

Rezultatele obținute sugerează că IMC utilizat ca parametru independent are valoare limitată în predicția răspunsului terapeutic și evidențiază necesitatea dezvoltării unor biomarkeri metabolici și antropometrici mai complecși.

O altă contribuție importantă constă în realizarea unei revizuii sistematice actualizate privind relația dintre IMC și eficacitatea inhibitorilor CDK4/6, evidențiind caracterul heterogen al datelor existente și lipsa unui consens privind rolul prognostic al IMC.

De asemenea, prezentarea unor strategii terapeutice individualizate la pacienți cu criză viscerală severă reprezintă o contribuție relevantă într-un domeniu în care datele prospective sunt extrem de limitate.

Cazurile clinice prezentate susțin necesitatea reevaluării limitelor terapeutice tradiționale și dezvoltarea unor studii dedicate pacienților cu disfuncții severe de organ.

În ciuda rezultatelor relevante obținute, cercetarea prezintă și anumite limitări, reprezentate în principal de caracterul retrospectiv al studiului, heterogenitatea datelor disponibile și lipsa evaluării unor parametri complecși ai compoziției corporale.

Pornind de la rezultatele și limitările prezentei teze, consider necesară continuarea cercetării în mai multe direcții.

Sunt necesare studii prospective multicentrice care să evalueze impactul parametrilor complecși ai compoziției corporale asupra eficacității inhibitorilor CDK4/6, integrând tehnici imagistice moderne și biomarkeri metabolici pentru dezvoltarea unor modele prognostice mai precise. Investigarea mecanismelor biologice ale relației dintre obezitate, inflamație cronică și răspunsul la terapiile sistemice moderne reprezintă o direcție prioritară.

În ceea ce privește pacienții cu criză viscerală, sunt necesare studii prospective dedicate care să permită elaborarea unor recomandări terapeutice bazate pe dovezi. Nu în ultimul rând, evaluarea impactului intervențiilor asupra stilului de viață și activității fizice asupra evoluției pacienților cu CM metastatic tratat cu terapii țintite și imunoterapie rămâne un obiectiv relevant.

În concluzie, rezultatele prezentei teze pot contribui la optimizarea individualizării tratamentului sistemic al pacienților cu CM metastatic și evidențiază necesitatea integrării biomarkerilor metabolici și clinici în practica oncologică modernă.