

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINA

TEZĂ DE DOCTORAT

**Mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului de
sân la pacientele cu obezitate**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV.DR. Rodica-Maricela Anghel

Student-doctorand:

Iuliana Pantelimon

2020

Cuprins

Listă lucrări științifice publicate	3
Introducere	5
Capitolul 1: Obezitatea	11
Capitolul 2: Neoplasmul de sân	12
Capitolul 3: Mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului mamar și în obezitate.....	15
Capitolul 4: Studiu retrospectiv privind evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate.....	17
Capitolul 5: Studiu prospectiv privind evoluția pacientelor diagnosticate cu neoplasm mamar în curs de tratament adjuvant/neoadjuvant	21
CONCLUZII.....	24
Bibliografie	30

Listă lucrări științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate

1. "Obesity and Breast Cancer", **Iuliana Pantelimon**, Tiberiu Tebeica, Oncolog-Hematolog.ro Anul XIII• Nr. 48 (3/2019) <https://www.medicahub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro-mid-350-cmsid-68>¹.
2. "Does Body Mass Index influence PFS in breast cancer patients? A single institution experience."- Cornelia Nitipir, Cristina Orlov, Mihaela Olaru, Ana-Maria Popa, MariaAlexandra Barbu, Cristian Iaciu, Anca Pantea-Stoian, Razvan Hainarosie, Silviu Pituru, **Iuliana Pantelimon**, Dana Lucia Stanculeanu, Catalina Poiana, **All authors contributed equally**, 2018 InterDiab, InternationalConference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications, page 260-267, ISI².
3. "Statistical Analysis, the development of breast cancer: influencing factors", **Pantelimon Iuliana**, Romanian Journal of Economics, vol 41/2015, September 2015 ISSN 2344-4657, <https://revecon.ro/content/volume-41-2015>³.

Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale

1. Aspects involving breast cancer evolution in obese patients", Conferința Societății Române de Radioterapie și Zilele Medicale ale Institutului Oncologic Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu", București, Noiembrie 2015.
2. "Influența Obezității asupra cancerului de sân" Conferința nr. VII – Impactul Transformărilor Socio-economice și Tehnologice la Nivel Național, European și Mondial, în cadrul proiectului: "Studii doctorale și postdoctorale Orizont 2020: promovarea interesului național prin excelență, competitivitate și responsabilitate în cercetarea științifică fundamentală și aplicată românească", Suceava Mai 2015.
3. Conferința Internațională "Post 2015 Development Agenda and Local Governance", Aspecte socio-economice determinate de evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate în România, 15-16 mai 2015 Târgu-Mureș, România.

Contracte de cercetare

1. Bursă pentru studii de doctorat în cadrul proiectului" Studii doctorale și postdoctorale Orizont 2020: promovarea interesului național prin excelență, competitivitate

și responsabilitate în cercetarea științifică fundamentală și aplicată românească”, cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, ”Investește în Oameni” prin contract POSDRU 159/1.5/S/140106 derulat în perioada 1.08.2014-7.10.2015, cu tema lucrării de cercetare ”Considerații economice privind tratamentul neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate”.

Introducere

Această teză de doctorat reprezintă un prim demers științific care își propune continuarea cercetărilor desfășurate până în prezent privind legătura dintre neoplasmul de sân și obezitate, cu scopul identificării unor mecanisme moleculare aflate la baza acestei legături. Obezitatea și excesul de țesut adipos au fost evaluate în foarte multe lucrări științifice, atât ca posibil factor de risc pentru apariția cancerului de sân, precum și ca factor de prognostic în evoluția cancerului de sân.

Am ales această temă deoarece cancerul de sân reprezintă unul din principalele tipuri de cancer din practica curentă. Pacientele diagnosticate cu această patologie sunt diagnosticate la o vârstă la care sunt încă foarte active din punct de vedere socio-economic și familial iar evoluția lor este uneori impredictibilă, de unde reiese necesitatea identificării unor factori de prognostic negativ modificabili, care ar duce la o creștere a supraviețuirii și a calității vieții acestor paciente. Obezitatea reprezintă o patologie complexă a cărei prevalență este în creștere și a cărei influență, ca factor de risc asupra cancerului de sân este demonstrată în literatura de specialitate. Mecanismele prin care excesul de țesut adipos sunt interconectate cu cele care determină progresia cancerului de sân sunt în curs de validare. Clarificarea acestora ar putea duce la validarea unor noi biomarkeri și a unor ținte de tratament pentru ameliorare prognosticului acestei categorii de paciente. Un aspect esențial este reprezentat și de faptul că obezitatea și excesul de țesut adipos pot fi prevenite și chiar tratate, ceea ce ar putea determina influențarea prognosticului acestor paciente prin metode optime.

Neoplasmul de sân reprezintă principala cauză de mortalitate la femei în lume și în România. Conform datelor publicate de către IARC (International Agency on Cancer Research), 781 dintre decesele datorate cancerului de sân la pacientele aflate în postmenopauză se datorează obezității, ocupând astfel locul 26 în lume⁴. În anul 2013, rata mortalității prin cancer de sân la femei a fost de 116,3 la 100.000 de locuitori⁵.

Datele publicate de către WHO susțin faptul că 51% dintre adulții cu vârsta peste 20 de ani sunt supraponderali și 19% sunt obezi⁶. Dintre aceștia, 49,1% dintre femei sunt supraponderale și 21,2% au obezitate. Se estimează că, până în anul 2030, în România 15% dintre bărbați și 10% dintre femei vor fi diagnosticați cu obezitate.

Pe lângă impactul medical al acestei boli, cancerul mamar are un puternic impact economic. Astfel, un studiu desfășurat în Suedia a arătat că acele costuri indirecte legate de

cancerul de sân (respectiv scăderea productivității determinate de dizabilitate, numărul de ani din viață pierduți prematur) sunt cel puțin duble față de costurile directe (costuri legate de prevenția, diagnosticul și tratamentul cancerului de sân)⁷. În România, aproximativ 1,4% din populație a fost diagnosticată cu neoplasm de sân. Absența unui program de screening determină un diagnostic preponderent tardiv (stadiul II, III, IV). Costurile naționale pentru anul 2017 aferente neoplasmului mamar au fost de 270 milioane euro. Acest studiu efectuat a relevat faptul că 70% din aceste costuri au fost costuri indirecte și 30% costuri directe⁸. Întrucât această lucrare validează impactul negativ al obezității asupra evoluției cancerului de sân, devine absolut necesară instituirea unor modalități de prevenție a obezității, a unui control optim al diabetului zaharat precum și identificarea unor tratamente personalizate în viitor pentru pacientele cu neoplasm mamar și obezitate. Aceasta ar putea avea ca urmare o scădere a morbidității și mortalității cancerului de sân, cu scăderea impactului economic determinat de această boală.

În cadrul ghidului european de tratament al cancerului mamar este subliniat faptul că acumularea de țesut adipos în exces și activitatea fizică redusă sunt detrimental pentru prognosticul acestor paciente⁹.

Dat fiind impactul fizic, psihic și economico-social pe care diagnosticul, tratamentul și monitorizarea neoplasmului de sân îl aduce atât pentru pacientele diagnosticate, pentru familia acestora cât și pentru întreaga societate, considerăm esențială identificarea și înțelegerea, în special, a factorilor de risc și prognostic modificabili care ar putea determina o ameliorare a supraviețuirii și calității vieții acestor paciente.

Obezitatea și excesul de țesut adipos pot fi atât prevenite cât și îndepărtate, de aceea este important să înțelegem și să identificăm acele mecanisme moleculare prin care acestea influențează apariția, evoluția și tratamentul cancerului mamar.

De asemenea, prin studierea acestor mecanisme pot fi identificate acele căi de semnalizare intra și intercelulară care ar putea determina o personalizare a tratamentului la pacientele cu exces de țesut adipos precum și anumiți biomarkeri cu rol prognostic în evoluția neoplasmului de sân la această categorie de paciente.

Importanța subiectului cercetat

Problema pacientelor cu istoric de neoplasm mamar cuprinde numeroase aspecte legate atât de acest diagnostic cât și de efectele adverse determinate de tratamentul acestei boli. Astfel, aceste paciente sunt evaluate periodic în scopul detecției precoce a unei posibile recidive (risc care persistă uneori pentru câteva decenii de la diagnostic), a unei alte neoplazii (la nivelul sânului contralateral sau cu alte localizări) precum și în vederea managementului

efectelor adverse pe termen scurt sau lung ale tratamentelor oncologice urmate. În afara acestor probleme centrale, există și aspecte psiho-sociale, genetice, de fertilitate și planning familial precum și socio-economice.

Se constată de asemenea o creștere a prevalenței supraponderabilității și obezității atât pe plan internațional cât și național. În România, se constată o creștere a prevalenței excesului de țesut adipos (supraponderabilitate și obezitate) la femei de 45% pentru grupa de vârstă 35-39 de ani, cu creștere de până la 64 % pentru grupa de vârstă 65-69 ani¹⁰.

Obiectivele cercetării

Lucrarea de față are următoarele obiective:

1. Investigarea unor mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate, respectiv influența indicelui de masă corporală asupra prognosticului cancerului de sân, valoarea prognostică a adipokinei leptină în evoluția neoplasmului mamar, rolul stresului oxidativ în cancerul de sân la pacientele cu țesut adipos în exces (supraponderale și obeze).
2. Evaluarea ipotezei asocierii dintre obezitate și fenotipuri tumorale mai agresive.
3. Stabilirea unor corelații între valoarea serică a unor adiponectine precum leptina și anumiți compuși de stres oxidativ și anumiți factori de prognostic sau predictivi cunoscuți.
4. Emiterea unor considerente socio-economice privind impactul determinat de stabilirea unor măsuri de control a excesului de țesut adipos la pacientele diagnosticate cu neoplasm de sân.

Metodologie

Această lucrare a fost concepută ca un prim demers științific în sensul identificării impactului excesului de țesut adipos asupra pacientelor diagnosticate cu neoplasm mamar. Conceptul de "evoluție" sau istoria naturală a cancerului de sân pentru această categorie de paciente implică: riscul reprezentat de obezitate pentru apariția cancerului de sân, fenotipuri tumorale mamare asociate cu excesul de țesut adipos, implicații asupra diagnosticului și tratamentului, influența obezității asupra prognosticului, implicații socio-economice privind asocierea acestor două patologii precum și identificarea unor potențiali biomarkeri serici cu valoare prognostică.

Ipotezele cercetării sunt conturate astfel:

1. Obezitatea asociază fenotipuri tumorale mai agresive, fiind luat ca și marker de agresivitate valoarea indicelui de proliferare ki67 și caracteristicile imunohistochimice ale tumorilor;

2. Pacientele supraponderale sau obeze sunt diagnosticate într-un stadiu mai avansat comparativ cu pacientele normoponderale;
3. Plecând de la premisa că nivelul seric crescut al leptinei se asociază cu un prognostic nefavorabil, s-a urmărit determinarea serică a leptinei pentru a demonstra că este prezentă într-o concentrație mai mare la pacientele supraponderale sau obeze comparativ cu cele normoponderale;
4. Nivelul stresului oxidativ este semnificativ mai mare în cadrul unui micromediu cu exces de țesut adipos;
5. Evaluarea vârstei de diagnostic în cadrul unui lot neselectat de paciente, având ipoteza conform căreia pacientele cu exces de țesut adipos sunt diagnosticate la vârstă mai mică.
6. Evaluarea timpului până la progresia bolii la pacientele cu/fără obezitate și corelația acestuia cu alte caracteristici legate de boală neoplazică, asocierea diabetului zaharat sau alte caracteristici ale pacientei.

Primul pas în verificarea acestor ipoteze a fost revizuirea literaturii de specialitate. Astfel, pe parcursul desfășurării studiilor doctorale, s-a efectuat o permanentă activitate de cercetare a literaturii de specialitate recente.

Au fost structurate trei capitole de analiză sistematică a celor două patologii extrem de complexe urmărite în cadrul lucrării respectiv: neoplasmul de sân și obezitatea. Al treilea capitol a constat în studierea datelor din literatură cu privire la mecanismele moleculare care ar putea determina o evoluție particulară a neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate, cele mai importante fiind cele în care este implicată adipokina leptină și cele legate de stresul oxidativ.

În cadrul acestor trei capitole a fost studiată literatura de specialitate, fiind revizuite un număr de peste 300 articole de specialitate, internaționale în cea mai mare parte.

Literatura națională legată de acest subiect nu este semnificativă, rolul acestei lucrări fiind și de a aduce o contribuție și de a stabili modul particular de evoluție a cancerului la pacientele supraponderale și obeze în România.

Cercetarea proprie constă în două studii a două loturi diferite de paciente: un studiu retrospectiv inițial, care a avut ca scop verificarea unor ipoteze descrise în literatură în cadrul unui lot de paciente cu determinări secundare la momentul analizei și un studiu prospectiv ulterior, în cadrul căruia au fost evaluate mecanismele moleculare, cum ar fi cele ce implică leptina și stresul oxidativ la pacientele diagnosticate cu neoplasm mamar localizat, în cursul tratamentului adjuvant sau în primii doi ani de monitorizare.

În capitolul patru s-au analizat retrospectiv datele unui lot de 50 de paciente diagnosticate și tratate în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias. Au fost analizate retrospectiv foile de observație ale acestor paciente neselectate, diagnosticate cu neoplasm mamar în perioada ianuarie 2009-decembrie 2014. Principalul obiectiv a fost identificarea unor corelații privind indicele de masă corporală, agresivitatea acestor tumori și timpul până la progresia bolii. Acest capitol a stat la baza conceperii studiului prospectiv care alcătuiește capitolul cinci.

Capitolul cinci este un capitol complex în cadrul căruia au fost urmărite prospectiv 40 de paciente diagnosticate cu neoplasm mamar stadiul I, II sau III, la Spitalul Universitar de Urgență Elias. Aceste paciente au semnat un document de consimțământ informat, consimțând atât la prelucrarea datelor cât și la recoltarea a 5 ml sânge venos pentru analiza serică a unor compuși. Acest studiu a urmărit primordial validarea ipotezei conform căreia la pacientele supraponderale sau cu obezitate se constată o creștere a valorii serice a leptinei precum și un nivel crescut al stresului oxidativ prin dozarea unor compuși asociați cu acesta. În cadrul acestui capitol au fost evaluate, de asemenea: profilul imunohistochimic, vârsta, date demografice, antecedente personale fiziologice (menarha, numărul de nașteri, vârsta instalării climaxului, vârsta primei nașteri, alăptatul), asocierea diabetului zaharat, tipul de tratamente urmate, fiind urmărită stabilirea unor corelații între acestea și indicatori ai obezității, precum indicele de masă corporală și circumferința taliei.

Ultimul capitol este reprezentat de concluzii, capitol ce însumează rezultatele celor două capitole de cercetare corelate cu datele ce provin din literatura de specialitate, descrise exhaustiv în primele trei capitole.

Această lucrare are un caracter multidisciplinar prin încercarea de a valida impactul pe care obezitatea, o maladie a cărei prevalență este în creștere, îl are asupra evoluției cancerului de sân, care reprezintă cea mai frecventă patologie malignă la femei.

În urma validării acestor mecanisme moleculare de interconexiune între aceste patologii, vor putea fi implementate măsuri de reducere a excesului de țesut adipos și de menținere a greutateii pentru pacientele aflate în curs de monitorizare pentru diagnosticul de neoplasm de sân.

Caracterul multidisciplinar reiese și din ipoteza conform căreia, dacă ar putea fi implementată o strategie de reducere a țesutului adipos în exces la pacientele diagnosticate cu neoplasm de sân, atunci aceste paciente ar putea rămâne active din punct de vedere socio-economic și familial, ceea ce ar duce la un impact economic pozitiv.

Pe parcursul desfășurării studiilor doctorale, această cercetare a beneficiat de suportul unui proiect POSDRU, în parteneriat cu Institutul de Economie Națională al Academiei Române, în cadrul căruia a fost conceput studiul retrospectiv descris în capitolul IV.

De asemenea, o parte din datele cercetării au fost publicate ca articole științifice și prezentate în cadrul unor conferințe și congrese de specialitate.

Capitolul 1: Obezitatea

În cadrul capitolului I au fost definite principalele modalități de evaluare a excesului de țesut adipos.

Obezitatea era definită inițial ca o creștere a greutatei cu peste 20% față de valoarea normală corespunzătoare vârstei, înălțimii și sexului iar supraponderabilitatea ca o creștere între 15-20% peste această valoare ideală.

Factorii de risc legați de comportament, de mediu, ocupaționali precum și riscul metabolic sunt responsabili de mai mult de o treime din DALY (disability adjusted life years) - aceasta reprezintă numărul de ani de viață sănătoși pierduți datorită dizabilității și a sănătății precare¹¹.

Principalul instrument de evaluare a obezității este reprezentat de indicele de masă corporală, acesta fiind și o modalitate de screening. La acesta, se recomandă și măsurarea circumferinței taliei la persoanele cu un indice de masă corporală între 25 și 35kg/mp.

Acest capitol este structurat astfel: inițial sunt prezentate elementele introductive ce definesc obezitatea, ulterior sunt descrise principalele molecule implicate în metabolismul celulei adipoase precum adipokinele și insulina, iar în final sunt prezentate interconexiunile moleculare prin care excesul de țesut adipos influențează evoluția cancerului de sân.

Conform datelor din literatura prezentate în lucrare, excesul de țesut adipos și în special obezitatea are o influență semnificativă asupra evoluției neoplasmului de sân. Ceea ce este deosebit de important ar fi modul în care obezitatea determină această influență și care sunt momentele și modalitățile în care am putea interveni în vederea ameliorării prognosticului acestor pacienți¹².

Capitolul 2: Neoplasmul de sân

Cancerul de sân reprezintă o problemă de sănătate publică majoră, reprezentând principala neoplazie la femei, atât în Europa cât și în Statele Unite ale Americii.

Diagnosticul și tratamentul cancerului de sân a evoluat foarte mult în ultimii ani și a devenit extrem de complex și personalizat.

Întrucât tratamentul cancerului de sân este multidisciplinar, recomandările internaționale sunt ca toate pacientele diagnosticate cu neoplasm mamar să fie evaluate și tratate în cadrul unei echipe multidisciplinare. Societatea Europeană de Mastologie (EUSOMA) a publicat în anul 2000 o lucrare în care a fost stabilit standardul de calitate în ceea ce privește tratamentul și îngrijirea optimă pentru aceste paciente și faptul că aceste paciente trebuie evaluate și tratate în centre sau unități specializate în cancer de sân¹³. Analiza retrospectivă a unei cohorte publicate în anul 2012 în Scoția a evidențiat o scădere a mortalității pacientelor cu neoplasm mamar cu 18% pentru pacientele tratate în cadrul unei echipe multidisciplinare¹⁴.

În cadrul acestui capitol au fost prezentate principalele tipuri de tratamente utilizate în tratamentul cancerului de sân. Aceste modalități de tratament au fost actualizate conform recomandărilor actuale din cadrul ghidurilor internaționale. De asemenea, au fost descrise cele mai importante consecințe ale asocierii excesului de țesut adipos în ceea ce privește eficacitatea tratamentului.

Principalele modalități terapeutice sunt reprezentate de: chirurgie, radioterapie, chimioterapie, hormonoterapie, tratamente anti HER2, tratamente antiangiogenetice imunoterapie și alte tratamente țintite.

Chirurgia

Intervenția chirurgicală conservatoare urmată de radioterapie reprezintă în prezent tratamentul standard pentru neoplasmul de sân în stadii incipiente.

Mastectomia radicală, cu sau fără reconstrucție imediată, reprezintă tratamentul standard la pacientele cu contraindicație pentru tratamentul conservator sau la pacientele care optează per primam pentru acest tip de intervenție chirurgicală.

La pacientele supraponderale sau obeze, un aspect deosebit de important este legat de morbiditatea și complicațiile postmastectomie cu sau fără reconstrucție per primam care, pentru această categorie de paciente, apar cu o frecvență mai mare și par a fi dificil de

manageriat. Aceste complicații includ: dehiscența plăgii/protezei, infecții, sepsis, tromboză venoasă profundă sau pneumonie¹⁵¹⁶.

Intervenția chirurgicală, în special mastectomia radicală cu limfadenectomie axilară cu reconstrucție per primam sau ulterioară, este mai frecvent grevată de complicații precum infecții, cicatrizare întârziată, hemoragii sau tromboze perioperatorii. Riscul de a dezvolta limfedem și gradul de severitate al acestuia este semnificativ mai mare la paciente cu un indice de masă corporală mai mare de 30 kg/mp.

Radioterapia

Radioterapia reprezintă o componentă deosebit de importantă în tratamentul neoplasmului de sân, atât în cazul pacientelor care beneficiază de un tratament conservator, unde radioterapia este tratamentul standard după intervenția chirurgicală, cât și în cazurile selecționate la paciente la care intervenția chirurgicală a fost mastectomia radicală.

Radioterapia postoperatorie, prin volumul tegumentar mai mare expus radiațiilor la pacientele obeze precum și prin scăderea capacității de reparare a țesuturilor lezate, determină o creștere a ratei complicațiilor post-radioterapie precum și o reducere a aspectului estetic. Un alt aspect deosebit de important, în special în țările în curs de dezvoltare, datorită numărului redus de centre în care poate fi administrat acest tratament precum și a utilizării unor mijloace tehnice mai vechi, este acela că unele aparate de radioterapie nu sunt adaptate pentru greutatea acestor paciente, ceea ce duce la temporizarea tratamentului până la obținerea unui loc disponibil în care există dispozitive tehnice adaptate pacientelor obeze.

Tratamentul sistemic

În prezent, în era terapiilor personalizate țintite, există încă un rol esențial al chimioterapiei, atât în prevenirea recidivei neoplasmului mamar cât și în tratamentul bolii metastatice, cu rezultate bine argumentate de numeroase trialuri clinice, atât în termeni de supraviețuire fără semne de boală, de calitatea vieții cât și de supraviețuire globală.

În cadrul subcapitolului "Chimioterapie" al capitolului 2 au fost descrise principalele tipuri de tratamente sistemice, atât chimioterapice cât și terapiile țintite utilizate în tratamentul cancerului de sân incipient dar și a stadiului metastatic. Au fost prezentate principalele trialuri care au dus la înregistrarea acestor tratamente. De asemenea, a fost explicată împărțirea tumorilor mamare în funcție de subtipul intrinsec și principalele tipuri de teste genetice cu rol prognostic sau predictiv al răspunsului la tratament.

Eficiența chimioterapiei la pacientele supraponderale și obeze este influențată de tendința de subdozare a tratamentului în practica clinică curentă, contrar recomandărilor din ghidurile de specialitate curente.

Chimioterapia poate favoriza, de asemenea acumularea de țesut adipos în exces precum și schimbarea compoziției corporale în favoarea acumulării de grăsime, la pacientele care inițial erau normoponderale.

Un studiu publicat în decembrie 2019, în care au fost analizate pacientele cu neoplasm de sân din cohorta CANTO, indică o creștere a cardiotoxicității la pacientele cu obezitate tratate cu antracicline și trastuzumab. Această cardiotoxicitate se corelează cu obezitatea independent de alți factori de risc cardiovasculari¹⁷.

Capitolul 3: Mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului mamar și în obezitate

În cadrul acestui capitol au fost descrise principalele mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate.

Rolul adipokinelor, estrogenilor și micromediului tumoral în cancerul de sân

Țesutul adipos reprezintă un organ cu funcție endocrină și de depozit, fiind esențial în menținerea homeostaziei energetice. La nivelul țesutului adipos, sunt produși de asemenea diferiți hormoni și adipokine care au un rol deosebit în acțiunile endocrine, paracrine și autocrine, la nivelul întregului organism. În condiții fiziologice dar mai ales patologice, adipokinele pot stimula producerea de specii reactive de oxigen, generând astfel stres oxidativ care la rândul său stimulează producerea de adipokine¹⁸.

Dezvoltarea și progresia cancerului de sân pare a fi dependentă de interacțiunea dintre celulele tumorale și micromediul tumoral. Adipokinele și, în mod special leptina, secretate de către adipocite par a fi implicate în acest tip de interacțiuni.

În cadrul acestui subcapitol sunt ilustrate mecanismele prin care leptina influențează micromediul tumoral și modul în care aceasta, prin cuplarea cu receptorul său, activează anumite căi de semnalizare intracelulară care determină transcripția unor gene cu rol în proliferarea celulară, antiapoptotic și neoangiogenezei. Alte molecule implicate în evoluția cancerului de sân în condițiile excesului de țesut adipos sunt reprezentate de: adiponectina, insulină și hormonii estrogeni.

Hipoxia și stresul oxidativ

Dovezi experimentale sugerează că sursele de stress oxidativ în obezitate sunt diferite, cum ar fi: hiperglicemia, hiperlipidemia, apărarea antioxidantă inadecvată, defectuoasă, nivel crescut de lipide musculare, creșterea activității musculare, creșterea ratelor de formare a radicalilor liberi, alterarea funcției mitocondriale, disfuncție endotelială și inflamații cronice¹⁹.

Stresul oxidativ și inflamația care apar în obezitate pot induce leziuni la nivelul ADN-ului, inhibând de asemenea mecanismele de apărare ale acestuia. Drept consecință, se va înregistra o creștere a frecvenței mutațiilor și modificări în expresia genelor. Deteriorarea ADN-ului asociată obezității poate duce la creșterea și evoluția cancerului, favorizând proliferarea celulelor, migrarea acestora și rezistența la apoptoză.

În obezitate, dat fiind faptul că apare frecvent și o hiperglicemie, în timpul acesteia, la nivel intracelular supraîncărcarea de glucoză crește glicoliza și ciclul Krebs, generându-se o creștere a enzimelor NADH și FADH₂ care duc la finalul reacțiilor de fosforilare oxidative la o supraproducție de radicali superoxid.

Creșterea stresului oxidativ la nivel mitocondrial determină transformarea malignă²⁰. Celulele neoplazice secretă citokine, specii reactive de oxigen și factori de creștere determinând activarea stromei. Fibroblaștii interacționează cu celulele neoplazice mamare, prin creșterea nivelului de stres oxidativ la nivelul micromediului, prin prezența NADPH oxidazei la nivel membranar, creșterea depozitelor de colagen, a factorilor de creștere și a metaloproteinazelor care deteriorează stroma și favorizează invazivitatea celulelor tumorale.

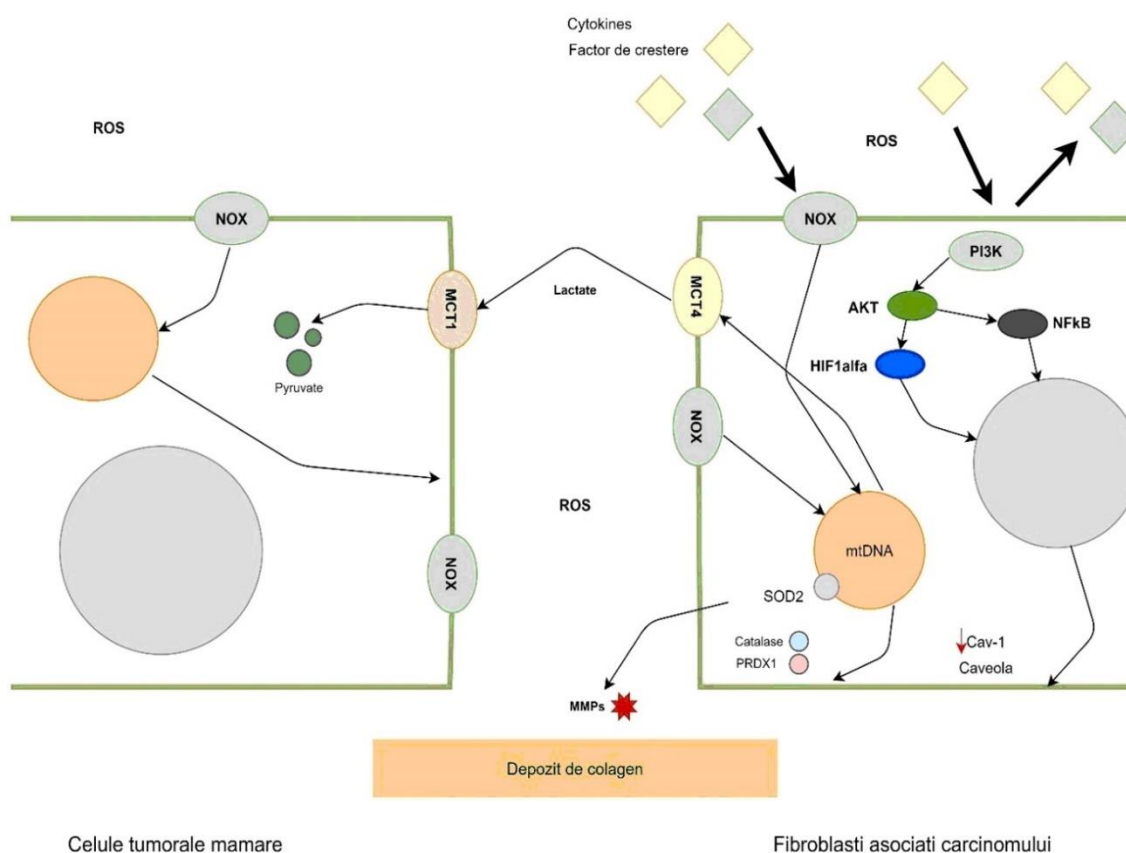


Figura 3.7. Mecanisme de interacțiune între fibroblaștii asociați carcinomului și celulele neoplazice la nivelul micromediului tumoral

Sursa: contribuție proprie.

În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate aspectele legate de efectul stresului oxidativ asupra evoluției neoplasmului de sân în contextul obezității.

Capitolul 4: Studiu retrospectiv privind evoluția neoplasmului de sân la paciențele cu obezitate

În perioada octombrie 2014 – august 2015 s-a desfășurat o cercetare retrospectivă privind evoluția pacienților cu neoplasm de sân în funcție de indicele de masă corporală. Această cercetare a fost efectuată ca etapă premergătoare conceperii studiului prospectiv ce constituie lucrarea de doctorat.

O parte din acest studiu prospectiv a fost elaborată cu titlul „Considerații economice privind tratamentul personalizat la paciențele cu neoplasm de sân”, în cadrul proiectului de studii doctorale și postdoctorale „Studii doctorale și postdoctorale Orizont 2020: promovarea interesului național prin excelență, competitivitate și responsabilitate în cercetarea științifică fundamentală și aplicată românească”, Contract POSDRU/159/1.5/S/140106. Această lucrare este integrată în cadrul tezei doctorale “Mecanisme moleculare implicate în evoluția neoplasmului de sân la paciențele cu obezitate” datorită contribuției deosebit de importante pe care a avut-o la elaborarea studiului prospectiv efectuat în cadrul acestei teze de doctorat.

Material și metode

Au fost analizate retrospectiv foile de observație și documentele medicale a 50 de pacienți cu neoplasm de sân diagnosticate și tratate în perioada ianuarie 2009 – decembrie 2014, la Spitalul Universitar de Urgență Elias.

Studiul a fost unul de tip retrospectiv, observațional, nerandomizat, pe un eșantion de 50 de pacienți diagnosticate cu neoplasm de sân, în diferite stadii oncologice, eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți cu neoplasm de sân, investigate / tratate într-un centru specializat în tratamentul afecțiunilor oncologice.

Grupul țintă a fost reprezentat de pacienți diagnosticate cu neoplasm mamar în cadrul spitalului și care, la momentul în care s-a alcătuit baza de date, prezentau determinări secundare la distanță.

Obiectivul principal al lucrării este identificarea unor argumente statistice în sprijinul ipotezei conform căreia excesul de țesut adipos influențează apariția și evoluția neoplasmului de sân. În vederea atingerii acestui obiectiv, au fost formulate cinci ipoteze:

1. Prima ipoteză de la care a pornit cercetarea prezentă este aceea că neoplasmul de sân prezintă o evoluție mai agresivă la paciențele cu obezitate.
2. A doua ipoteză se referă la ideea că neoplasmul de sân apare mai frecvent la paciențele cu exces de țesut adipos.

3. A treia ipoteză se referă la influența excesului de țesut adipos asupra incidenței neoplasmului de sân în funcție de vârstă.

4. A patra ipoteză se referă la influența diabetului zaharat de tip II asupra prognosticului cancerului de sân, respectiv asupra progresiei fără semne de boală.

5. A cincea ipoteză se referă la elaborarea unor considerente de ordin economic privind implementarea unor strategii de reducere a depozitelor adipoase la pacientele diagnosticate cu neoplasm de sân.

În vederea studierii ipotezelor de lucru, pacientele din baza de date au fost împărțite, în funcție de IMC, în 3 grupe: paciente normoponderale, cu IMC între 18,5 și 24,9kg/m², paciente supraponderale, cu IMC cuprins între 25 și 29,9kg/m² și paciente cu obezitate, cu IMC > 30kg/m².

Pacientele au fost, de asemenea, împărțite în funcție de prezența sau absența receptorilor estrogenici la imunohistochimie, în funcție de prezența sau absența supra expresiei Her2 și în funcție de statusul menopauzal, respectiv, paciente aflate în premenopauză sau postmenopauză, prezența sau absența diabetului zaharat.

Rezultate

Indicatorii statistici urmăriți în cadrul acestei cercetări sunt:

1. Vârsta;
2. Indicele de masă corporală;
3. Indicele de proliferare ki67;
4. Prezența diabetului zaharat;
5. Timpul până la progresia bolii (PFS).

Acești indicatori vor fi analizați fiecare individual, cu distribuția în cadrul lotului de paciente studiat, în vederea verificării ipotezelor emise.

Deoarece end-pointul acestui studiu este reprezentat de timpul până la progresia bolii, analiza datelor factorilor care influențează acest parametru este redată mai jos.

Modelul inițial a fost cel simplu (doar un singur parametru independent în model).

Tabelul 4.13. Variabilele care au influențat supraviețuirea fără progresia bolii în cadrul lotului studiat

Variabila	Coeficient	Valoare p	HR [IC95%]
Vârsta	0.02	0.1620	1.02 [0.99 la 1.05]
Procent ki67	0.03	0.0023	1.03 [1.01 la 1.05]
BMI	0.02	0.3480	1.02 [0.96 la 1.09]
Metastaze Prezente	1.44	< 0.0001	4.25 [2.15 la 8.38]
DZ	0.73	0.0433	2.09 [1.02 la 4.28]

Sursa: contribuție proprie.

Din analiza datelor se observă că există o influență a procentului de expresare a ki67 asupra PFS, o creștere cu un procent a expresării fiind asociată cu o creștere a probabilității de a dezvolta mai timpuriu o progresie a bolii, o creștere cu 5% a procentului de expresare fiind asociată cu o probabilitate cu 3% mai mare de progresie mai rapidă ($p < 0,01$); prezența DZ este asociată cu o probabilitate de progresie mai timpurie de două ori mai mare ($p < 0,05$). De asemenea, probabilitatea de a dezvolta progresie mai timpuriu este de 4,25 ori mai mare la pacientele care aveau metastaze la momentul diagnosticului, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0,01$).

Regresia Cox multiplă a folosit variabilele cu semnificație statistică la analiza simplă, algoritmul folosit a fost cel al selecției retrograde iar modelul final este redat în tabelul de mai jos:

Tabelul 4.14. Variabile care influențează progresia timpurie a bolii

Variabila	Coefficient	Valoare p	HR [IC95%]
Procent ki67	0.02	0.0189	1.02 [1.01 la 1.04]
Metastaze Prezente	1.52	< 0.0001	4.60 [2.25 la 9.39]
DZ	0.99	0.0085	2.70 [1.28 la 5.67]

Sursa: contribuție proprie.

Factorii de hazard independenți care influențează probabilitatea de apariție timpurie a progresiei neoplaziei sunt: procentul de ki67 cu 2% probabilitate de creștere pentru o creștere cu 5% a expresării ki67 ($p < 0,05$), existența metastazelor inițiale cu o creștere a probabilității de 4,6 ori și existența diabetului zaharat cu o creștere de 2,7 a probabilității de progresie timpurie.

Tabelul de mai jos ilustrează principalele caracteristici ale lotului studiat conform rezultatelor obținute.

Datele sunt prezentate sub forma medie \pm deviație standard (D.S) pentru variabilele continue, și sub forma frecvență absolută (frecvență relativă – procente) pentru variabilele de categorie.

Tabelul 4.15. Caracteristicile lotului studiat

Variabila	Lot de Paciente
Vârsta – Medie \pm D.S	54.58 \pm 9.83
Menopauza Nu – Nr (%)	13 (26.00)
Da – Nr (%)	37 (74.00)
Receptori Estrogeni Nu – Nr (%)	16 (32.00)
Da – Nr (%)	34 (68.00)
Procent ki67 – Medie \pm D.S	23.80 \pm 13.23
Supraexpresie HER2 Nu – Nr (%)	36 (72.00)

Variabila	Lot de Paciente
Da – Nr (%)	14 (28.00)
Timp Progresie – Medie ± D.S	40.98 ± 46.50
Diabet zaharat	
Nu – Nr (%)	39 (78.00)
Da – Nr (%)	11 (22.00)
Metastaze Inițiale	
Nu – Nr (%)	32 (64.00)
Da – Nr (%)	18 (36.00)
Metastaze Osoase	
Nu – Nr (%)	13 (26.00)
Da – Nr (%)	37 (74.00)
BMI – Medie ± D.S	28.76 ± 4.81

Sursa: contribuție proprie.

Capitolul 5: Studiu prospectiv privind evoluția pacienților diagnosticate cu neoplasm mamar în curs de tratament adjuvant/neoadjuvant

Având ca ipoteză inițială datele obținute în cadrul studiului retrospectiv din Capitolul 4, am elaborat acest studiu prospectiv cu scopul de a evidenția influența excesului de țesut adipos asupra evoluției neoplasmului mamar, la paciențele diagnosticate cu neoplasm mamar și aflate în curs de tratament adjuvant sau neoadjuvant.

Astfel, au evaluate 39 de paciențe diagnosticate cu neoplasm mamar, aflate în curs de chimioterapie în scop adjuvant/neoadjuvant sau în curs de monitorizare în primii doi ani post chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias. Acesta reprezintă un studiu prospectiv, observațional, nerandomizat, pe un eșantion de 39 de paciențe, evaluate în perioada ianuarie 2019 – octombrie 2019, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias, eșantion reprezentativ pentru o populație de paciențe diagnosticate cu neoplasm de sân într-un centru cu experiență în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor oncologice.

Paciențele au semnat un consimțământ informat privind prelucrarea datelor și acordul pentru prelevarea a 5 ml sânge venos, în vederea determinării valorii unor compuși serici evaluați.

Paciențele au fost incluse în ordinea prezentării la spital pentru administrarea chimioterapiei. Acestea erau în diverse etape ale tratamentului, respectiv chimioterapie adjuvantă, chimioterapie neoadjuvantă, terapie endocrină adjuvantă sau radioterapie, însă toate aceste paciențe au urmat chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă pentru neoplasm de sân în ultimii 2 ani.

Evaluarea pacienților în cadrul acestei cercetări a constat în recoltarea a 5 ml sânge venos precum și completarea unei fișe de evaluare a pacienților.

Fișa de evaluare a urmărit mai multe caracteristici grupate astfel:

- caracteristici legate de pacientă: statusul menopauzal, greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală, prezența diabetului zaharat, circumferința taliei, menarha, numărul de nașteri, vârsta la prima naștere, dacă pacienta a alăptat, studii și vârsta la diagnostic;
- caracteristici legate de boala neoplazică: statusul receptorilor estrogenici și progesteronici, statusul HER2, indicele de proliferare Ki67, stadializarea TNM clinică sau patologică;

- dozarea serică a unor markeri precum leptina (adipokina cu rol central în conexiunea dintre cancer și excesul de țesut adipos) și compuși legați de stresul oxidativ, respectiv tiolii serici, nivelul seric al antioxidanților și peroxidizilor.

Material și metode

Scopul studiului a fost de a investiga posibila influență a obezității asupra severității neoplaziei de sân, severitate cuantificată prin intermediul vârstei de apariție a tumorii, formelor avansate din punctul de vedere al stadializării, indicelui de proliferare ki67, caracteristicile imuno-histochimice ale tumorilor precum și prin dozarea serică a leptinei și a produșilor de stres oxidativ.

În cadrul acestui studiu au fost cuantificați și alți factori cunoscuți a fi importanți pentru dezvoltarea și prognosticul neoplasmului mamar, precum antecedentele heredocolaterale, prezența sarcinii, alăptatul, menarha, prezența menopauzei la diagnostic.

Deoarece scopul acestei lucrări este reprezentat de evaluarea influenței obezității asupra evoluției neoplasmului de sân, au fost notate caracteristici legate de paciente precum: înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală (BMI) și circumferința taliei.

Pentru analiza statistică s-a folosit programul R²¹. Pe lângă pachetele standard, au mai fost folosite următoarele pachete:

- **survival** Therneau T (2015). *_A Package for Survival Analysis in S_*. version 2.38, <URL:<https://CRAN.R-project.org>, Alboukadel Kassambara and Marcin Kosinski (2018).
- **survminer**: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.3. <https://CRAN.R-project.org>.

În acest studiu a fost măsurată, ca indicator al obezității, și circumferința abdominală iar algoritmul de analiză a constatat în estimarea posibilelor corelații între BMI/Circumferința abdominală și indicatorii de severitate ai neoplaziei, cu ajutorul indicelui de corelație r Pearson / ρ Spearman, făcând apoi o analiză comparativă pe loturi (obeze vs neobeze) a acestor indici, folosind (în funcție de distribuțiile variabilelor) fie un test Welch t bidirecțional pentru două eșantioane independente, fie un test Wilcoxon Rank Sum.

Determinarea nivelului seric al leptinei

Kitul ELISA Instant de determinare a Leptinei Umane este un test de tip enzyme-linked immunosorbent assay utilizat pentru detectarea cantitativă a leptinei umane și a fost achiziționat prin intermediul producătorilor eBioscience.

Principiul testului constă în fixarea unui anticorp anti-uman acoperit cu leptină și care este absorbit pe godeurile plăcuței de testat. Leptina umană prezentă în eșantion (ser în cazul

nostru) sau standard se leagă de anticorpi absorbiți; un alt anticorp anti-leptină anti-uman conjugat cu biotină se leagă de leptina umană capturată de primul anticorp. Acest proces de fixare se desfășoară în două etape.

Determinarea nivelului seric al compușilor de stres oxidativ

Pentru evaluarea nivelului de stres oxidativ pentru pacientele din cadrul lotului investigat și prezentat anterior, au fost evaluați parametrii serici legați de atacul oxidativ asupra lipidelor, proteinelor și determinarea nivelului de activare a sistemelor endogene de apărare. În acest sens, s-au monitorizat prezența și concentrația malondialdehidei (MDA), ca măsură a reacției de peroxidare lipidică, concentrația tiolilor serici ca și produși finali ai degradării oxidative a proteinelor și în special a celor care conțin sulf, și nivelul antioxidanților totali. Toate determinările au fost efectuate după tehnici standardizate, lucrate din serul prelevat de la aceste paciente.

CONCLUZII

Această teză de doctorat a avut ca obiectiv studierea conexiunii între evoluția cancerului de sân și prezența țesutului adipos în exces, obiectivat prin calcularea indicelui de masă corporală și prin măsurarea circumferinței talei.

Acest studiu este o lucrare originală prin caracterul interdisciplinar. Acesta evidențiază într-un mod original, prin aplicarea unor formule statistice, conexiunea dintre două patologii a căror prevalență este în creștere. De asemenea, datorită morbidității importante determinate de aceste afecțiuni precum și vârstei pacientelor, sunt puse în evidență numeroasele implicații socio-economice legate de diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacientelor cu neoplasm de sân.

Această lucrare de doctorat cuprinde două studii: unul inițial retrospectiv și unul prospectiv.

1. Concluzii în urma analizei datelor din cadrul lotului de paciente urmărit retrospectiv

Valoarea medie a indicelui de proliferare ki67 în cadrul acestui lot de paciente a fost de 23,1%, ceea ce semnifică o valoare intermediară. Indicele de proliferare ki67 a fost evaluat în cadrul lotului de paciente analizat, în scopul evaluării gradului de agresivitate al tumorilor mamare, evaluate în cadrul unui lot de paciente în care predomină pacientele supraponderale și cu obezitate. În cadrul acestei lucrări s-a încercat efectuarea unor corelații statistice între indicii de proliferare ki67 și timpul până la progresia bolii. S-a observat însă că o creștere cu 5 procente a valorii ki67 determină creșterea riscului de progresie cu 3%.

Timpul mediu până la progresia bolii la pacientele cu tumori mamare ce exprimă receptori estrogenici este de 18,5 luni, comparativ cu 14 luni pentru pacientele cu tumori mamare fără expresia acestor receptori. Întrucât acest lot a fost de dimensiune mică și majoritatea tumorilor mamare au fost estrogen pozitive, aceste rezultate sunt fără semnificație statistică ($p=0.10$).

În cadrul lotului de paciente analizat s-a constatat că supraviețuirea fără progresia bolii mediană a fost de 16 luni .

Asocierea diabetului zaharat la patologia neoplazică a acestor paciente a determinat o dublare a riscului de progresie a bolii, ceea ce constituie un argument valoros în vederea implementării unor campanii de diagnostic precoce al diabetului zaharat la pacientele diagnosticate cu neoplasm de sân.

Principalii factori implicați în progresia timpurie a bolii în acest studiu sunt reprezentați de: indicele de proliferare ki67, prezența metastazelor în momentul diagnosticului și prezența diabetului zaharat.

Atingerea principalului obiectiv al cercetării a fost realizată prin metode de statistică descriptivă care au pus în evidență o preponderență, respectiv un procent de 78% (39 de paciente), a pacientelor supraponderale sau cu obezitate în cadrul lotului de paciente analizat. Fiind un lot de paciente selectat aleatoriu, acesta reprezintă un argument solid în sprijinul ipotezei conform căreia excesul de țesut adipos influențează dezvoltarea neoplasmului de sân.

A fost evaluat de asemenea parametrul vârstă în cadrul lotului analizat, fapt ce a evidențiat o frecvență crescută în cadrul lotului a pacientelor cu vârsta cuprinsă în intervalul 51-57 de ani, aceste paciente fiind cel mai frecvent în perioada postmenopauză. Însă următorul interval este reprezentat de intervalul 45-50 de ani.

Asocierea diabetului zaharat la patologia neoplazică a acestor paciente a determinat o dublare a riscului de progresie a bolii, ceea ce constituie un argument valoros în vederea implementării unor campanii de diagnostic precoce al diabetului zaharat la pacientele diagnosticate cu neoplasm de sân.

Principalii factori implicați în progresia timpurie a bolii în acest studiu sunt reprezentați de: indicele de proliferare ki67, prezența metastazelor în momentul diagnosticului și prezența diabetului zaharat.

2. Concluzii privind analiza datelor din cadrul lotului urmărit prospectiv

În cadrul acestui studiu au fost analizate datele a 39 de paciente diagnosticate cu neoplasm mamar, aflate în curs de chimioterapie cu scop adjuvant/neoadjuvant sau în curs de monitorizare în primii doi ani post chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias. Acesta reprezintă un studiu prospectiv, observațional, nerandomizat, pe un eșantion de 39 de paciente, evaluate în perioada ianuarie 2019 – octombrie 2019, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias, eșantion reprezentativ pentru o populație de paciente diagnosticate cu neoplasm de sân într-un centru cu experiență în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor oncologice.

Vârsta și excesul de țesut adipos

Cel mai mare procent al acestor paciente (56,7%) au avut vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani. Un procent semnificativ însă dintre acestea au fost diagnosticate la o vârstă de sub 50 de ani (33,3%).

Observăm faptul că procentul de paciente cu obezitate este de 43,6%, respectiv 35,89% pentru cele supraponderale. Astfel, 79,49% dintre pacientele acestui lot se prezintă cu un exces de țesut adipos.

Un procent foarte mare dintre aceste paciente, respectiv 77%, au prezentat invazie la nivelul ganglionilor axilari, ceea ce indică un stadiu avansat la diagnostic. Există date în literatură care indică o întârziere a diagnosticului la pacientele cu obezitate.

În scopul unei comparații în ceea ce privește prognosticul, pacientele din acest lot au fost împărțite în două loturi: lotul A care cuprinde pacientele cu tumori mamare de tip luminal (Luminal A și Luminal B) cu prognostic mai bun și lotul B care cuprinde paciente cu tumori mamare de tip non luminal (Her2 pozitiv și triplu negativ) cu prognostic nefavorabil și evoluție agresivă. Datele statistice comparative între cele două loturi privind procentul pacientelor cu obezitate au arătat prezența unui procent mai mare de paciente obeze în cadrul lotului B, diferență semnificativă din punct de vedere statistic. Astfel, se pare că, în concordanță și cu datele din literatură, obezitatea este asociată cu fenotipuri tumorale mamare agresive.

Caracteristicile imunohistochimice ale tumorilor mamare și excesul de țesut adipos

În cadrul lotului studiat, se constată un procent mai mare al tumorilor mamare Her 2 pozitive la imunohistochimie la pacientele cu obezitate, sugerând posibilitatea unor tumori mai agresive la această categorie de paciente.

Cel mai agresiv subtip de cancer mamar este considerat cel triplu negativ. În cadrul lotului analizat, se constată un număr mai mare de paciente cu acest diagnostic în grupul pacientelor obeze.

S-a efectuat o împărțire a lotului de paciente în funcție de subtipul histologic intrinsec în două categorii: subtipuri luminale (Lum A și Lum B) și non-luminale (Her 2 pozitiv și triplu negativ). Analiza statistică a evidențiat faptul că, în grupul pacientelor cu tumori mamare de tip non-luminal, indicele de masă corporală (BMI) are o valoare medie de 32kg/m², comparativ cu grupul pacientelor cu tumori mamare de tip luminal, a căror valoare medie pentru BMI este de 27kg/m². Există o diferență de 5kg/m² care, chiar dacă nu are semnificație statistică, ar putea fi explicată prin faptul că obezitatea este asociată cu fenotipuri tumorale mamare agresive.

Alte caracteristici ale lotului studiat și influența obezității

Antecedentele heredocolaterale neoplazice sunt mai frecvent prezente la pacientele normoponderale, în urma prelucrărilor statistice în lotul de paciente studiat.

Este cunoscut din literatură faptul că neoplasmul de sân are o incidență crescută în perioada postmenopauză și, de asemenea, faptul că obezitatea reprezintă un factor de risc în apariția acestui tip de cancer în perioada postmenopauză. În cadrul lotului studiat, un procent mai mare din pacientele obeze (77,78%) erau în perioada postmenopauză, comparativ cu cele normoponderale (52.38%).

Rolul stresului oxidativ ca și mecanism molecular în evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu obezitate

Pentru evaluarea nivelului de stres oxidativ pentru pacientele din cadrul lotului investigat și prezentat anterior, au fost evaluați parametrii serici legați de atacul oxidativ asupra lipidelor, proteinelor precum și determinarea nivelului de activare a sistemelor endogene de apărare.

Evaluarea nivelului seric al tiolilor, ca și expresie a barierei antioxidante în cadrul lotului studiat, nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de paciente, cele cu obezitate/supraponderale și cele normoponderale.

Un alt mod de evaluare al stresului oxidativ pentru lotul de paciente analizat a fost măsurarea peroxizilor în serul acestor paciente. Astfel, în cadrul lotului studiat se constată o slabă corelație pozitivă între nivelul seric al peroxizilor și obezitate. Această corelație nu a avut semnificație statistică în contextul unui lot mic de paciente.

În ceea ce privește nivelul seric al antioxidanților, în cadrul acestui studiu nu se observă o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de paciente cu/fără obezitate.

Leptina și rolul său în evoluția neoplasmului de sân

Leptina reprezintă adipokina cea mai studiată și cu rolul cel mai evident în susținerea proliferării celulei neoplazice, inhibarea apoptozei, creșterea neoangiogenezei și influențarea micromediului tumoral. În cadrul acestui studiu, prin dozarea acesteia în serul pacientelor, se observă o concentrație plasmatică a leptinei semnificativ mai mare la pacientele obeze, respectiv 57,28 pg/ml, comparativ cu 46,13 pg/ml la pacientele normoponderale. A fost evidențiată de asemenea o diferență semnificativă statistic a valorii mediane a concentrației serice a leptinei, respectiv 55,12 pg/ml pentru pacientele obeze, comparativ cu 47,5 pg/ml. Aceste modificări au fost constante, atât pentru evaluarea obezitității prin calculul indicelui de masă corporală cât și prin măsurarea circumferinței taliei. Această creștere semnificativă statistic a concentrației serice a leptinei serice la paciente stă la baza numeroaselor interacțiuni la nivel molecular ale leptinei și ale diverselor căi de proliferare caracteristice

neoplasmului de sân, ceea ce determină o influență negativă asupra evoluției și prognosticului acestor paciente.

Evaluarea statusului Her2 la imunohistochimie și corelația acestuia cu nivelul plasmatic al leptinei a evidențiat faptul că o concentrație serică crescută a leptinei este asociată mai frecvent cu tumori mamare Her2 pozitiv în cadrul lotului studiat.

În urma împărțirii lotului studiat în două loturi, în funcție de subtipul intrinsec, respectiv lotul A(luminal) și lotul B (triplu negativ și Her2 pozitiv) și analizării valorii mediane a leptinei serice, se constată o diferență semnificativă statistic ($p < 0.05$) între cele două loturi. Astfel, pacientele diagnosticate cu tumori mamare cu prognostic nefavorabil de tip non-luminal (Her 2 pozitiv și triplu negativ) prezintă o concentrație serică mediană mai crescută a leptinei. Aceste rezultate necesită cercetări ulterioare referitoare la modul în care o creștere a concentrației serice a leptinei în contextul obezității poate determina dezvoltarea unor neoplazii mamare agresive, precum cancerul mamar Her2 pozitiv și triplu negativ.

Această lucrare reprezintă un prim studiu la nivel național care încearcă identificarea unor corelații între aceste două patologii, încercând validarea unor mecanisme moleculare implicate. Identificarea unor factori de prognostic modificabili în evoluția cancerului de sân și a modificărilor ce intervin la nivel molecular, reprezintă primul pas în încercarea de a ameliora prognosticului acestor paciente.

Contribuția adusă de această cercetare este semnificativă și prin modul în care a fost concepută. Această teză de doctorat a pornit de la datele publicate în literatură, unele din aceste date fiind confirmate clar, altele reprezentând doar ipoteze sau confirmate în cercetările preclinice. Ulterior, a fost conceput studiul retrospectiv, pentru a verifica dacă există într-adevăr o evoluție particulară privind evoluția cancerului de sân la pacientele supraponderale și obeze, comparativ cu cele normoponderale.

Ca urmare a rezultatelor obținute prin analiza statistică retrospectivă, a fost inițiat un studiu prospectiv în care au fost incluse un număr de 39 de paciente diagnosticate cu neoplasm mamar localizat, aflate în curs de tratament sau urmărire în primii doi ani postdiagnostic. Contribuția acestui studiu este semnificativă datorită datelor statistice importante aduse cu privire la mecanismele moleculare particulare implicate în evoluția neoplasmului de sân la pacientele cu exces de țesut adipos, fiind printre puținele studii la nivel național care au investigat această temă.

O concluzie importantă considerăm a fi faptul că un nivel seric crescut al leptinei se asociază cu fenotipuri tumorale mai agresive, ceea ce ar putea transforma leptina și receptorul său în viitoare ținte terapeutice în cadrul unor studii ulterioare.

Această teză de doctorat are importanță deosebită și aduce o contribuție în înțelegerea interacțiunii dintre obezitate și cancerul de sân.

Anii de viață ajustați cu incapacitatea reprezintă un indicator folosit în Sănătate Publică care însumează anii de viață pierduți prin deces prematur cu anii trăiți cu incapacitatea determinată de boală. Acest indicator are rolul de a măsura povara determinată de o anumită boală. Se pare că, pentru cancerul de sân, numărul de ani pierduți prin deces prematur reprezintă cea mai importantă parte a acestui indicator și prin urmare a impactului socio-economic determinat de această boală.

În contextul argumentelor prezentate în această lucrare în sprijinul influenței excesului de țesut adipos asupra devoltării și evoluției neoplasmului de sân, noi strategii de reducere a incidenței supraponderabilității și obezității în cadrul populației feminine ar duce probabil la o scădere a incidenței neoplasmului de sân și la o optimizare a prognosticului acelor paciente diagnosticate și tratate pentru această neoplazie.

Acest studiu reprezintă un prim pas în evaluarea importanței elaborării unor strategii de reducere a excesului de țesut adipos la pacientele diagnosticate și tratate pentru neoplasm de sân. De asemenea, această lucrare a încercat identificarea unor factori prognostici importanți în evoluția acestei boli.

Studii ulterioare privind eficacitatea implementării unor strategii de reducere a excesului de țesut adipos precum și de personalizare a tratamentului la această categorie de paciente cu neoplasm de sân urmează a fi efectuate și validate în viitor.

Bibliografie

- ¹ **Iuliana Pantelimon**, Tiberiu Tebeica, Obesity and Breast Cancer, Oncolog-Hematolog.ro Anul XIII• Nr. 48 (3/2019) <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro-mid-350-cmsid-68>.
- ² Cornelia Nitipir, Cristina Orlov, Mihaela Olaru, Ana-Maria Popa, MariaAlexandra Barbu, Cristian Iaciu, Anca Pantea-Stoian, Razvan Hainarosie, Silviu Pituru, **Iuliana Pantelimon**, Dana Lucia Stanculeanu, Catalina Poiana (**All authors contributed equally**), Does Body Mass Index influence PFS in breast cancer patients? A single institution experience, 2018 InterDiab, InternationalConference on Interdisciplinary Management of Diabetes45 Melitus and its Complications, page 260-267, ISI.
- ³ **Pantelimon Iuliana**, Statistical Analysis, the development of breast cancer: influencing factors, Romanian Journal of Economics, vol 41/2015, September 2015 ISSN [2344-4657](https://revecon.ro/content/volume-41-2015), <https://revecon.ro/content/volume-41-2015>.
- ⁴ <http://gco.iarc.fr/obesity/tools-treemap> .
- ⁵ <http://global-disease-burden.healthgrove.com/1/33171/Breast-Cancer-în-Romania> .
- ⁶ WHO Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>, accessed 21 May 2013).
- ⁷ Lidgren, M., N. Wilking, and B. Jonsson, Cost of breast cancer in Sweden in 2002. Eur J Health Econ, 2007.
- ⁸ Povara cancerului de sân în România. Beneficiile investiției într-un program de screening pentru cancerul de sân. București 2017. Studiu Deloitte realizat pentru Roche România, membru în Coaliția pentru Sănătatea Femeii.
- ⁹ E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, and F. CardosoPrimary Breast Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.
- ¹⁰ <https://vizhub.healthdata.org/obesity/>
- ¹¹ The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008.
- ¹² Idem 78.
- ¹³ EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer 2000; 36:2288e93.

-
- ¹⁴ Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breastcancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13.722 women. *Br Med J* 2012; 344:e2718.
- ¹⁵ Fisher J.P., Wes A.M., Tuggle CT, Wu I.C., Venous thromboembolism risk in mastectomy and immediate breast reconstruction. Analysis of the 2005 to 2011 American College of Surgeon, National Surgical Quality Improvement data sets. *Plast Reconstr. Surg* 2014,133, 263e-273e.
- ¹⁶ Fischer J.P., Cleveland E. C., Nelson J.A., Kovach S.J., Wu I.C., Kanchwala S, Breast reconstruction in the morbidity obese patients, Assessment of 30-day complications using the 2005 to 2010 national surgical quality improvement program data sets. *Plast. Reconstr. Surg* 2013 Oct;132(4):750-61.
- ¹⁷ Kabore´ EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. (2019) Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med* 16(12): e1002.
- ¹⁸ Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378–400.
- ¹⁹ Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes.* (2006) 30:400–18.
- ²⁰ Witkiewicz, A. K., Whitaker-Menezes, D., Dasgupta, A., Philp, N. J., Lin, Z., Gandara, R., et al. (2012). Using the “reverse Warburg effect” to identify high-risk breast cancer patients: Stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle*, 11, 1108–1117.
- ²¹ R, version 3.6.2 (2019-12-12), Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.