

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TECHNOLOGIE „GEORGE
EMIL PALADE” DIN TÂRGU MUREȘ
ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

Rezumatul tezei de doctorat

Titlu tezei: Tratamentul sistemic neoadjuvant în cancerul mamar. Factorii predictivi pentru răspunsul patologic la terapia neoadjuvantă în cancerul mamar

Doctorand: Adela-Luciana Oprea

Conducători de doctorat: Prof. Dr. Claudiu Mărginean & Prof. Dr. Bahadır M. Gulluoglu

INTRODUCERE

Cancerul de sân este principala cauză de cancer diagnosticat la nivel mondial la sexul feminin, cu o estimare de 2,3 milioane de cazuri, conform datelor recente ale GLOBOCAN 2020. Se raportează că una din patru femei va fi diagnosticată cu cancer de sân, iar una din opt va muri din cauza cancerului de sân. Studiile clinice recente au dovedit că, fie că este vorba de o intervenție chirurgicală inițială sau ulterioară, momentul în care se efectuează terapia sistemică neoadjuvantă (NST), nu influențează rata de supraviețuire. Terapia neoadjuvantă oferă informații prognostice și ghidează clinicianul pentru recomandările de terapie adjuvantă. Ea ajută la o mai bună înțelegere a biologiei tumorii și oferă posibilitatea de a explora acțiunea chimioterapiei in vivo pe modelul uman. Mai multe studii și-au concentrat cercetările asupra rolului terapiei sistemice neoadjuvante și au dovedit că tratamentul sistemic neoadjuvant poate crește rata de chirurgie conservatoare a sânelui și poate oferi o de-escaladare în tratamentul chirurgical al axilei, ceea ce face ca NST să fie o opțiune de tratament importantă în cazurile cu boală operabilă. Deși chimioterapia neoadjuvantă reprezintă tratamentul standard în stadiile II și III TN (Triplu negativ) și HER2+, abordarea tratamentului și răspunsul în cazurile de cancer de sân cu formă moleculară hormono pozitive pot fi dificile, iar sensibilitatea la chimioterapie nu este atât de mare ca în cazul altor subtipuri.

Ratele de pcr (răspuns patologic complet) sunt mai mici în cancerelor hormonale pozitive decât în cele TN sau HER2 pozitive, ajungând până la 10-20%, iar boala reziduală după terapia neoadjuvantă nu are aceeași importanță ca și factor de prognostic, având în vedere rolul terapiei adjuvante endocrine. Mai mult, alegerea administrării chimioterapiei neoadjuvante pentru acest subgrup de cazuri de cancer de sân necesită o evaluare multidisciplinară pentru a decide dacă acești pacienți sunt candidați în prim timp unei intervenții chirurgicale sau unui tratament neoadjuvant. Rolul factorilor de prognostic este de a identifica ce pacienți ar beneficia cel mai mult de terapia adjuvantă, în timp ce factorii predictivi sunt semnificativi deoarece pot prezice care este cea mai eficientă terapie și pot fi utilizați pentru a evalua răspunsul la tratament în stadiile incipiente ale acestuia. Biomarkerii predictivi în cadrul tratamentului neoadjuvant sunt însă limitați.

Scopul acestei teze a fost de a evalua care sunt factorii predictivi care pot fi asociați cu răspunsul patologic complet la pacientele cu cancer de sân după terapia sistemică neoadjuvantă și de a evalua fezabilitatea biopsiei de ganglion sentinelă într-un grup mare de paciente cu cancer de sân inflamator care au răspuns eficient la terapia sistemică neoadjuvantă.

METODOLOGIA GENERALĂ

În primul studiu, am evaluat acuratețea mamografiei digitale și a ecografiei mamare în predicția răspunsului la tratamentul sistemic neoadjuvant la pacientele cu cancer de sân cu diferite subtipuri moleculare. Evaluarea pacientelor cu cancer de sân în timpul și după terapia sistemică neoadjuvantă este o necesitate, prin

urmăre metodele imagistice sunt esențiale pentru a prezice răspunsul patologic complet și de asemenea, pentru a monitoriza răspunsul. Acest studiu a fost conceput ca un studiu retrospectiv, care a adunat date de la o singură clinică de Oncologie din Târgu Mureș, România. 81 de cazuri de cancer de sân care au fost supuse rezecției chirurgicale între 2017 și 2020, au fost incluse. Rezultatul primar a fost acuratețea de diagnosticare a modalităților imagistice combinate de mamografie și ultrasonografie mamară pentru prezicerea răspunsului patologic complet. Precizia de diagnosticare a modalităților imagistice combinate a fost analizată pentru valorile predictive pozitive și negative. De asemenea au fost determinate și ratele de sensibilitate și specificitate. Am comparat acuratețea evaluării imagistice postNST cu cea a răspunsului patologic post NST.

În cel de-al doilea studiu, ca parte a doctoratului efectuat în cotutelă cu Prof.Dr. Bahadır M. Gulluoglu de la Facultatea de Medicină a Universității Marmara din Istanbul, Turcia, ne-am propus să oferim alternative rapide și cu costuri reduse care pot înlocui testele genetice pentru a alege pacienții care ar putea beneficia de chimioterapie neoadjuvantă și care, în caz contrar, ar putea fi supuși unor intervenții chirurgicale radicale la sân și axilă. Am conceput un studiu retrospectiv multicentric care a inclus 230 de cazuri de cancer de sân. Datele au fost colectate dintr-o bază de date clinică prospectivă. Au fost incluse paciente din 4 spitale universitare terțiare din Turcia și România. Scopul acestui studiu a fost de a evalua rolul ecuației Magee 3 (MagEq3), al scorului IHC4 și al statutului HER2-scăzut în predicția "răspunsului satisfăcător (SR)" la chimioterapia neoadjuvantă (NAC) la pacientele cu cancer de sân HR+/HER2-. Rezultatele secundare au fost de a evalua scorul ecuației MageeEq3, IHC4, având statusul HER2 scăzut, în predicția răspunsului satisfăcător în axilă (ypN0-ITC), după NAC la pacientele cu ganglioni clinic pozitivi și cancer luminal HER2-negativ. Un alt rezultat a fost identificarea factorilor independenți de predicție a răspunsului clinic satisfăcător bun (RCB 0-1) după chimioterapia neoadjuvantă la nivelul sânelor și axilei la pacientele cu cancer de sân HR+/HER2-negativ. MagEq3 și scorul IHC 4 au fost utilizate pentru predicția răspunsului.

În cel de-al treilea studiu, am evaluat fezabilitatea biopsiei de ganglion sentinelă într-un lot mai mare de cazuri de cancer mamar inflamator care au obținut un răspuns bun în axilă după tratamentul sistemic. Am conceput un studiu retrospectiv care a colectat date de la un singur Departament de cancer de sân din Istanbul, Turcia. Am inclus toate pacientele care au fost diagnosticate cu cancer mamar inflamator și au avut biopsie de ganglion sentinelă urmată de limfadenectomie axilară după tratamentul sistemic. Am evaluat rata de identificare și rata fals negativă în toate cazurile. Ca obiectiv secundar, am calculat rata de acuratețe. De asemenea am determinat rata de identificare, rata fals negativă și acuratețea în funcție de fiecare formă moleculară de cancer de sân, în funcție de nivelul de răspuns la tratamentul sistemic și de numărul de ganglion sentinelă excizați.

CONCLUZII GENERALE

În primul studiu, am descoperit că metodele imagistice combinate bazate pe mamografia digitală și ecografia mamară au prezis cu acuratețe răspunsul patologic complet după tratamentul sistemic neoadjuvant în cazurile de cancer de sân HR+/HER2- cu o rată de specificitate foarte mare. Prin urmare, în acest grup de pacienți care obțin răspuns patologic complet în sân și axilă, imagistica RMN suplimentară poate fi omisă. Utilizarea acestor instrumente imagistice convenționale îi va ajuta cu siguranță pe chirurghi să aleagă pacienți care ar putea beneficia de o de-escaladare a tratamentului loco-regional cu o acuratețe ridicată.

În cea de-a doua analiză, am constatat că instrumentele necostisitoare bazate pe imunohistochimie, cum ar fi ecuația Magee Eq 3, scorul IHC4 și statusul HER2-scăzut, sunt utile pentru a prezice un răspuns satisfăcător la chimioterapia neoadjuvantă în cadrul pacientelor cu cancer de sân HR+/HER2- care nu sunt candidate la o intervenție chirurgicală de conservare a sânelor și/sau la o biopsie a ganglionului sentinelă la internare. Pacientele cu scoruri ridicate ale MagEq3 (≥ 31) și cea mai înaltă cuartilă (Q4) a scorurilor IHC4 au fost asociate semnificativ cu un răspuns satisfăcător mai bun. De asemenea, am constatat că nivelurile ridicate ale markerului de proliferare celulară, Ki67 au prezis semnificativ, un downstaging axilar satisfăcător la pacientele

HR+/HER2-. Credem că rezultatele acestui studiu vor ajuta chirurgii să aleagă acele paciente care ar putea beneficia de un tratament neoadjuvant utilizând instrumente convenționale ușoare, rapide și cu costuri reduse, acest lucru reprezentând o necesitate în cea mai mare parte a lumii. Pe de altă parte, stratificarea pacientelor în Her2-0 și HER2- scăzut, pare a fi un factor important de luat în considerare în predicția reziduului tumoral. Tumorile cu nivel scăzut de HER2 par să aibă un răspuns diferit la tratament față de cele cu HR/HER2- 0. Prin urmare, nu numai chimioterapia, ci și terapiile adiționale antiher 2 pot fi administrate în cazurile cu nivel scăzut HER2- pozitive, dar acest aspect necesită studii suplimentare.

În cel de-al treilea studiu, am constatat că ganglionul santinelă poate fi identificat la pacientele cu cancer mamar inflamator care au obținut răspuns patologic complet axilar după tratamentul sistemic neoadjuvant, indiferent de subtip. În studiul nostru am avut o rată de identificare ridicată și o rată fals negativă scăzută. Constatările noastre au arătat că rata de identificare este ridicată la pacientele cu cancer nonluminal HER2-pozitive. De asemenea, nu am găsit niciun caz fals-negativ în subgrupul cu cea mai mare rată de răspuns patologic complet dintre toate cazurile. Prin urmare, pacientele cu cancer mamar inflamator cu o probabilitate ridicată de a obține răspuns patologic complet ar fi cele mai bune candidate pentru biopsia de ganglion santinelă după terapia neoadjuvantă. Din punct de vedere biologic, este mai probabil ca acest grup să fie alcătuit din pacienți cu cancer mamar forma moleculară HER2-pozitiv și Triplu negativ datorită faptului că aceste forme moleculare se asociază cu un răspuns ridicat la tratamentul neoadjuvant. Acest studiu sugerează că, în anumite cazuri de cancer mamar inflamator, în special cele care au obținut un răspuns patologic complet la nivel mamar, biopsia de ganglion santinelă poate fi considerată ca o opțiune pentru evaluarea axilară. Evaluarea exactă a axilei conform ultrasonografiei după tratamentul sistemic ar putea fi capabilă să identifice pacienții care vor beneficia de biopsia de ganglion santinelă astfel, evitând ca anumite cazuri să fie supuse unei intervenții chirurgicale mai extinse. Pacientele cu cancer mamar inflamator Triplu-negativ și HER2-pozitiv ar putea beneficia de biopsia de ganglion santinelă, după tratamentul sistemic, dacă obțin un răspuns clinic foarte bun.