

|TEZA ABILITARE

ABORDARI MODERNE IN TRATAMENTUL TUMORILOR HEPATICE. DE LA UN DIAGNOSTIC PATOLOGIC EXACT LA TRATMENTUL MULTIMODAL

REZUMAT

Această teză de abilitare prezintă activitatea mea științifică, profesională și academică realizată după obținerea titlului de Doctor în Medicină în anul 2003, împreună cu proiectele mele de viitor în plan științific, profesional și academic.

Activitatea mea științifică postdoctorală sumarizată în teza de față are ca element central implementarea tehnicilor noi ecografice diagnostice și intervenționale în managementul formațiunilor tumorale, cu localizare în special hepatică, dar și de părți moi, pulmonare și renale. Proiectele mele de cercetare desfășurate în perioada 2006-2016 au fost finanțate prin mai multe granturi științifice. Am coordonat în calitate de director/responsabil de grant 3 granturi nationale (IDEI 1223/2008, Viasan-ABLAHEP și PN-II-PT-PCCA-2011-3-1-0252) și am fost membru în alte 13 granturi. Aceste proiecte au avut ca scop optimizarea diagnosticului tumorilor hepatice prin folosirea biopsiei percutane ecoghidate cu agenți de contrast, ablației percutane cu radiofrecvență și ablației termice cu nanoparticule.

Structura acestei teze cuprinde două părți importante, prima dedicată realizărilor științifice în două arii distincte de cercetare, iar a doua proiectelor științifice de perspectivă.

În **Capitolul 1**, am prezentat studiile efectuate în principalul domeniu de interes în care am fost implicat în ultimii ani - carcinomul hepatocelular (CHC). Datorită granturilor câștigate, am studiat împreună cu echipa mea diverse aspecte legate de stadializarea, prognosticul și tratamentul acestor formațiuni. La ora actuală, există în uz mai multe

sisteme de stadializare a CHC, cea mai uzitată fiind Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), deși este departe de a fi ideală.

În *Secțiunea 1.2.* am cuprins un studiu care evaluează aplicabilitatea sistemului de stadializare BCLC și rezultatele tratamentului condus conform alocării BCLC, din perspectiva ratei de supraviețuire și prognosticului, la pacienții cu CHC aflați într-un centru medical terțiar din România. Concluzia acestui studiu a fost că abaterile de la recomandările BCLC au loc la 40% din pacienții cu CHC. Subtratarea duce la scăderea ratei de supraviețuire la pacienții cu CHC. Pacienții BCLC-B și C supratratați au o supraviețuire mai mare în comparație cu cei tratați cu terapia standard.

Secțiunea 1.3. analizează valoarea subclasificării BCLC-B (B1–B4) în stabilirea planului terapeutic la pacienții cu CHC. Rezultatele analizei noastre sugerează că această nouă subclasificare permite o mai bună selecție a pacienților cu CHC în cohorta noastră, și, în consecință, o decizie individualizată privind terapia.

În *Secțiunea 1.4.* am discutat dacă parametrul MDV-CD34 (densitatea microvasculară determinată de CD34) poate servi drept marker de prognostic valid în CHC. Am inițiat această cercetare folosind premisa că angiogeneza este un proces important pentru creșterea, recurența și metastazarea CHC-ului. Astfel, identificarea unor markeri moleculari asociați acestui proces de angiogeneză, pot fi utilizați în crearea unui sistem de scorizare capabil să prezică gradul de risc pentru recidivare și metastazare a CHC-ului. Am concluzionat că tumorile CHC cu invazie vasculară prezintă o expresie ridicată a MDV-CD34, în timp ce acelea fără afectare vasculară au o expresie scăzută a aceluiași marker. Am găsit o diferență între aceste variabile și supraviețuire: pacienții cu invazie vasculară au o rată de supraviețuire mai scăzută în comparație cu pacienții fără invazie vasculară.

În **Capitolul 2** al tezei, am prezentat proiectele mele de cercetare efectuate în alt domeniu științific pe care l-am abordat în ultimii ani. Performanțele biopsiei ecoghidate percutane în diagnosticul tumoral sunt limitate de o serie de factori, printre care caracteristicile tumorale, tipul, dimensiunea și localizarea acestora, au un rol important. Cu toate avantajele oferite de ghidarea ecografică, sensibilitatea globală a metodei în diagnosticul tumoral rămâne în jurul valorii de 90%. Ecografia armonică cu agenți de

contrast de a doua generație (SonoVue) (CEUS) este folosită în mod constant în depistarea și stabilirea caracterelor tumorale, mai ales în cazul celor cu localizare hepatică. Utilizarea acestei tehnici a permis delimitarea zonelor avasculare, ariilor de necroză, de țesutul viabil, activ, regiunile tumorale vasculare, informații utile manoperei de biopsie percutană.

În *Secțiunea 2.2.* am expus un studiu care evaluează valoarea biopsiei cu recoltare de fragment histologic a trombozei de venă portă (TVP) prin ecografie convențională (US) sau CEUS, în diagnosticul CHC oculte la pacienții cu ciroză hepatică. Am inițiat acest studiu pornind de la observația clinică a unor cazuri de CHC la care tumora nu a putut fi identificată clar la US, singurul semn fiind prezența TVP. În plus, CEUS este o metodă excelentă de a caracteriza leziunile focale și tromboza portală la pacienții cu ciroză hepatică. Studiul nostru a demonstrat că biopsia cu recoltare de fragment histologic a trombozei de venă portă (TVP) prin US este o metodă sigură și utilă pentru diagnosticul CHC ocult din ciroză și poate fi efectuată la toate cazurile cu TVP cu trăsături US și CEUS de malignitate, dar fără leziuni focale evidente. Biopsia TVP ghidată CEUS este o metodă încă nouă, dar cu rezultate promițătoare pentru stabilirea naturii trombului portal.

În *Secțiunea 2.3.* am evaluat fezabilitatea și performanțele tehnicii CEUS ca metodă de ghidare în efectuarea biopsiei hepatice (BH). Am decelat că BH ghidată CEUS este o tehnică fezabilă și sigură. CEUS crește semnificativ sensibilitatea procedurii, în special la pacienții cu leziuni mari și la cei cu leziuni slab decelabile la ecografia convențională.

În *Secțiunea 2.4.* am prezentat un studiu de evaluare a fezabilității CEUS ca metodă directă de ghidare a biopsiei tumorilor superficiale toraco-abdominale și cervicale. În planul diagnostic al tumorilor superficiale, biopsia percutană ocupă un rol important. Cu toate acestea, în special datorită inomogenității tisulare care le caracterizează, obținerea cu succes a unui fragment tisular adecvat se poate realiza doar în 80-90 % din cazuri. Un studiu preliminar al echipei noastre a demonstrat că până la 83% din tumori au modele de perfuzie vasculară predispozante pentru erori de prelevare în cazul biopsiei ecoghidate. Biopsia ghidată CEUS în cazul tumorilor superficiale

toraco-abdominale și cervicale a fost o tehnică fezabilă care a crescut sensibilitatea metodei la 100%.

În ceea ce privește diseminarea și comunicarea rezultatelor științifice obținute, am publicat 51 articole în reviste indexate ISI (21 articole ca prim autor sau autor corespondent) și 27 articole în reviste indexate în baze de date internaționale ca prim autor sau co-autor. Am editat 2 cărți publicate de Edituri Medicale și am colaborat cu capitole distincte (41) pentru alte 20 de cărți (2 dintre acestea publicate de Edituri Medicale Interntionale). Am fost coordonator principal la 3 granturi naționale și membru în altele 13.

În cariera mea am obținut 3 premii, cel mai important fiind “Premiul Gh. Jovin” al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie. De asemenea, am obținut cea mai înaltă calificare a SRUMB –nivel 3 de performanță în ecografie generală. Am fost membru al Comitetului European care a publicat Ghidurile de Ecografie Intervențională în 2015-2016. Am fost membru al comitetului editorial al revistelor “Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases” și “Medical Ultrasonography” ambele fiind în prezent indexate ISI Thomson Reuters indexed (IF 2.202 și respectiv 1.108).

Activitatea mea profesională este legată de specializările mele în domeniul Gastroenterologiei și Medicinii Interne, dar și al ecografiei intervenționale. Îmi desfășor activitatea în cadrul secției Gastroenterologie II a Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie “Octavian Fodor”, Cluj Napoca.

Sunt Profesor în cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca, România, la Departamentul de Medicină Internă 3 al Facultății de Medicină, și predau Gastroenterologie studenților de an IV (secția Engleză).

A doua parte a tezei de abilitare a fost dedicată proiectelor mele de dezvoltare științifică și profesională. Această parte a fost structurată în funcție de aspirațiile legate de cele două mari domenii: activitatea științifică și de cercetare, precum și activitatea profesională.

Teza include la sfârșitul acesteia capitolul de referințe, prezentate în ordinea apariției în text (în stilul Vancouver).