

## **INDIVIDUALIZAREA RADIOTERAPIEI MODERNE în STRATEGIA ONCOLOGICĂ MULTI- și TRANS-DISCIPLINARĂ**

### **REZUMAT**

Această teză de abilitare sintetizează realizările mele profesionale, științifice și academice în domeniul medical, începând din 1998, an în care am devenit asistent universitar al UMF Iuliu Hațieganu Cluj și medic specialist de radioterapie. Teza este centrată pe aportul propriu în efortul personalizării unei radioterapii tehnic avansate, integrate multi-disciplinar, cu index terapeutic optimal fiecărui pacient.

Profesional, sunt medic primar cu dublă specialitate, Radioterapie, respectiv Oncologie Medicală. Cu numeroase stagii de perfecționare profesională în străinătate, am revenit în România în urmă cu 15 ani, cu obiectivul personal medical major de a oferi pacientului oncologic din România o radioterapie de calitate și nivel tehnic similar Europei Occidentale. Mă bucur să pot spune astăzi că am atins acest obiectiv în diverse centre din România, mobilizând colective de medici, fizicieni și tehnicieni competenți, cu suportul administrativ – logistic al conducerii respectivelor instituții medicale, publice sau private. Am contribuit astfel decisiv la implementarea radioterapiei conformaționale și brahiterapiei interstițiale în Institutul Oncologic Cluj (IOCN) în urmă cu 15 ani, a brahiterapiei ginecologice în Institutul Regional de Oncologie Iași și Spitalul Municipal Gavril Curteanu Oradea, respectiv a primelor cazuri abordate cu radioterapie cu modularea intensității (IMRT) în IOCN în urmă cu 5 ani. Am fost pionierul brahiterapiei de prostată în România, grație unei supraspecializări în Centre Antoine Lacassagne din Nisa (Franta) și unui parteneriat de sprijin american al echipei Profesorului Alvaro Martinez din Michigan (US) cu care am practicat primele implanturi în cadrul IOCN, în septembrie 2006. Din lipsa infrastructurii și investițiilor necesare, din păcate nu am reușit dezvoltarea brahiterapiei de prostată în IOCN, dar am inaugurat-o și dezvoltat-o din 2007 sub forma implanturilor permanente de iod 125 în cadrul unei clinici private din Cluj, fiind – alături de Institutul Clinic Fundeni/ București singurele centre din România în acest segment terapeutic. Din 2014, am renunțat la acest tip de implant, în favoarea tehnicii mai versatile cu debit înalt, folosind Iridiu 192, în cadrul Centrului privat RTC Amethyst Cluj, unde am implementat din 2014 și IMRT de rutină, acumulând probabil cea mai amplă cazuistică personală în domeniu din țară.

În 2005 am obținut titlul de Doctor în Medicină, cu coordonarea Acad. Prof. Dr Nicolae Ghilezan, UMF Iuliu Hațieganu Cluj. În 2006-2007 și 2015-2016 am fost Președintele Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală. Sunt membru al societăților de RT europene (ESTRO), americane (ASTRO) și balcanice (BUON). Am coordonat comisia multidisciplinară uro-oncologică a IOCN între 2009- 2013.

Din punct de vedere academic, am devenit, prin concurs Asistent universitar în 1998, Șef lucrări în 2006, respectiv Conferențiar universitar în 2013, în catedra de Oncologie-Radioterapie a UMF Cluj, integrată clinic în IOCN. În calitatea de cadru didactic am susținut stagii/ cursuri universitare/ postuniversitare de Oncologie/ Radioterapie cu rezidenți de

Radioterapie sau de Oncologie Medicală, studenții anului V de medicină generală UMF Cluj, serii de limba română, engleză sau franceză, studenții Colegiului de Imagistică Medicală sau de Moașe și Asistente Medicale. Am înființat cercul științific studentesc de Oncologie și l-am coordonat în perioada 2006-2015, cu teze de licență și numeroase premii obținute de studenți la manifestări științifice oncologice sau de cercetare fundamentală/ translațională, naționale și internaționale. Am contribuit la redactarea de manuale universitare (coordonator x1; colaborator/ co-autor x 4) sau postuniversitare (coordonator x 3).

Am fost referent/ membru în cadrul comisiilor de admitere sau susținere Doctorate ale UMF Iuliu Hațieganu dar și la alte universități din Cluj (UBB). Am reprezentat UMF Cluj în calitate de președinte sau membru în Comisii de Specialitate sau Primariat în Radioterapie sau Oncologie Medicală , respectiv comisii de promovare academică (asistent, șef lucrări, conferențiar universitar) în centrul universitar Cluj sau înafara lui (UMF Grigore T. Popa din Iași, UMF Carol Davila București).

Activitatea mea științifică cuprinde publicarea ca autor unic a unei cărți de specialitate, autor/coautor al peste 25 de capitole în cărți/ cursuri de specialitate, dintre care 15 față de ultima promovare (în ultimii 5 ani); peste 50 de lucrări prezentate plenar sau poster la Congrese/ Conferințe naționale și internaționale (inclusiv ca lector invitat); peste 50 de articole științifice publicate în reviste peer-review, indexate în baze de date internaționale, acumulând un indice **Hirsch 13 Web of Science**. Majoritatea articolelor au derivat din cele 10 granturi de cercetare dintre care 3 ca responsabil/director de proiect și alte 2 granturi interne (UMF Cluj) ca director, respectiv din calitatea de investigator principal în 7 trialuri clinice internaționale randomizate.

Organizațional, am asigurat desfășurarea, ca președinte a 2 congrese naționale, contribuind ca membru în comitetul de organizare, respectiv comitet științific la alte 8 manifestări medicale de radioterapie sau oncologie. Am fost redactor șef al revistei Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală (SRROM) între anii 2007-2011, reușind publicarea acesteia în limba engleză (Journal of Radiotherapy & Medical Oncology), cu 4 numere/an și indexarea ei în baze de date internaționale; sunt membru în comitetul/ consiliul Editorial al Journal of Contemporary Brachytherapy (ISI, ISSN 1689-832X), Reports of Practical Oncology and Radiotherapy (BDI, ISSN 0732-183X), Archive of Clinical Cases (BDI, ISSN 2360-6975), Journal of Clinical Oncology (ISSN 2065-5649, ediția în limba română).

Teza este structurată în 2 capitole: realizările profesionale, științifice și academice până în prezent, respectiv planurile de viitor pe aceleași trei coordonate. Capitolul “trecut-prezent” trece în revistă, într-o primă etapă, rezultatele de cercetare clinică obținute prin implementarea în România a tehnicilor moderne de radioterapie externă (conformațională și cu modularea intensității) sau internă (brahiterapie interstițială), adesea combinată cu chimioterapie, cu rezultate clinice demonstrând un index terapeutic superior față de tratamentul standard, în diverse cancere (urologice, digestive, mamar, ORL, ale sistemului nervos central etc). Am construit un model prototip de robot universal de brahiterapie dar și cu aptitudini diagnostice (biopsii), în curs de brevetare. În subcapitolul următor, prezint publicațiile personale semnificative de cercetare fundamentală, translațională și clinică legate de: ► îmbunătățirea

acurateții diagnostice a biopsiei ecoghidate post administrare substanță de contrast în variate cancere cervico-toraco-abdominale; ► modelele experimentale proprii de culturi de celule stem izolate din hepatocarcinom și glioblastom uman, cu testarea diverselor doze de iradiere sau citostatice, reușind cuplarea eficientă cu nanoparticule ca radioexpanderi sau transportori selectivi intratumorali, respectiv asocierea Metforminului ca agent antineoplazic; ► relația diabet-cancer, în particular disfuncția endotelială, inflamația, acidoza lactică și hipoxia ca elemente fizio-patologice comune, cu demonstrarea rolului direct al proteinelor de adeziune intercelulară endotelială (precum ESAM), respectiv a factorului de creștere endotelial (VEGF); ► investigarea unor terapii noi în studii clinice, la pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, cu definirea unor potențial noi factori prognostici sau predictivi ai răspunsului terapeutic (amplificarea sau mutația AR-V7 a receptorului de androgen, intensitatea durerii, nivelul LDH), respectiv individualizarea chimioterapiei de linia a-2-a cu Cabazitaxel.

Capitolul “de viitor” creionează câteva din direcțiile de cercetare ulterioară, fie ca și continuare a preocupării pentru implementarea tehnic- tehnologică a celor mai recente achiziții mondiale în radioterapie (RT stereotactică, controlul robotizat), continuarea experimentelor anterioare pe culturi celulare (modele elaborate de neo-angiogeneză tumorală), dezvoltarea unor modele noi cu imunoterapie, respectiv structurarea unui centru de trialuri clinice capabil să fundamenteze, redacteze și conduce studii clinice oncologice multicentrice naționale sau internaționale, centrate pe calitatea de viață a pacienților, atât în registrul paliativ cât și cel curativ, cu relevanță clinică și generatoare de studii doctorale și publicații cu factor de impact, ceea ce vor asigura o mai bună vizibilitatea a cercetării Universității noastre. Voi continua să promovez calitatea didactică prin cursuri interactive, cu suport multi-media pentru studenți și rezidenți, precum și simpozioane, conferințe/ workshopuri sau/ și cursuri postuniversitare pentru medici specialiști sau primari, în cadrul educației medicale continue. Mă voi strădui să promovez ca profesor universitar, poziție în care voi acorda o atenție specială acoperirii eficiente teoretic și practic a curriculei europene de specializare în radioterapie, respectiv de implicare a societății profesionale de acreditare/ reacreditare națională a specialiștilor de radioterapie sau oncologie. Voi oferi suport colegilor mai tineri pentru dezvoltare profesională, prin cooptarea lor în granturi de cercetare sau trialuri clinice. Voi milita pentru promovarea academică strict pe criterii valorice profesionale și umane, fidel convingerii predecesorilor și mentorilor dar, în același timp, cu încredere în aptitudinile și capacitatea de performanță a generațiilor prezente și viitoare, inclusiv de a ne depăși ca realizări.

## **INDIVIDUALIZING the MODERN RADIOTHERAPY within the MULTI- & TRANS-DISCIPLINARY ONCOLOGICAL STRATEGY**

### **SUMMARY**

This habilitation thesis gathers my professional, scientific and academic achievements in the medical field since 1998, when I became assistant Professor at the Medical University of Cluj and specialist in Radiotherapy. It is centred on my constant effort of personalizing a technologically up to date radiotherapy, in a multidisciplinary environment, for optimizing patients' oncological outcome.

Professionally, I am a MD with double specialization- Radiotherapy (RT) and Medical Oncology. After several fellowships abroad, I returned to Romania 15 years ago with a clear objective: to offer to any Romanian patient a high-quality RT, at the western European level. I am glad that I achieved this goal in a couple of academic centres from my country, engaging teams of physicians, physicists, technicians along with the administrative support of the corresponding public or private institutions. In this respect, I had a major contribution in implementing 15 years ago the conformal radiotherapy and interstitial brachytherapy in the Ion Chiricuta Institute of Oncology Cluj (IOC) and 5 years ago, the gynaecological brachytherapy in the Iasi Institute of Oncology and the County Hospital of Oradea and also the intensity modulation radiotherapy (IMRT) in the same IOC. In 2006, I was the pioneer of the prostate brachytherapy in Romania, through a fruitful collaboration with Centre Antoine Lacassagne from Nice (France) and the William Beaumont Hospital, Michigan (US). For a long period of time I was among the very few, and for some years the only one, performing routinely permanent implants with Iodine 125 seeds. Since 2014, I moved to the more versatile HDR technique also for prostate (area were currently we are the only centre in Romania doing it on a regular basis), along with the routine IMRT for a large diversity of cancer, in a private setting.

In 2005 I obtained my PhD in Medicine, at the Medical University of Cluj, having Acad. Professor Nicolae Ghilezan as mentor. During 2006-2007 and 2015-2016 I was the President of the Romanian Society of Radiotherapy and Medical Oncology (RSRMO). I am an active full member of the radiation oncology societies - European (ESTRO), American (ASTRO) and Balkan Union of Oncology (BUON). I have coordinated the IOC multidisciplinary board of uro-oncology during 2009-2013.

From academic point, I started as Assistant Professor in 1998, then lecturer in 2003 and Associate Professor since 2013 at the Radiotherapy-Oncology Department of UMF Cluj, the clinical part being integrated in the IOC. I am teaching the practical and theoretical basis of Radiotherapy & Oncology to the 5<sup>th</sup> year Medical students (Romanian, English and French sections), 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> year of Imaging College, 4<sup>th</sup> year of Nurses College. I am covering the training of the residents in Radiotherapy and post-graduate continuous medical education of the radiotherapy specialists through courses, workshops, tutorials, practical sessions. I founded and led the Scientific Medical Students Circle in Oncology from 2006 to 2015. I contributed as author/co-author of university manuals (coordinator x1; collaborator/ co-author x 4) or post-graduate books/courses (coordinator x 3).

I was referent/ member of numerous commissions of PhD thesis, inside or outside UMF Cluj or at the University admission contest. I also acted as president/ member of graduating commissions for Radiotherapy or Medical Oncology Specialities and academic promotions, including at the Iasi or Bucharest Medical Universities.

My scientific work includes the publication as sole author of a scientific monography regarding the prostate brachytherapy, authoring/ co-authoring of more than 25 book chapters or speciality courses, of which 15 since my last academic promotion; over 50 plenary or poster presentations at national/ international conferences, including those as invited speaker; over 50 scientific articles published in peer-review journals, most of them derived from 10 research grants (3 as director/ responsible national) or 7 clinical randomized trials as principal investigator, with a **Web of Science Hirsch Index of 13**.

I organized 2 national congresses, as president of RSRMO, and I contributed as member of the organizing/ scientific committee to other 8 radiotherapy/ oncology conferences. During 2007-2011 I was the Editor in Chief of the RSRMO Journal, publishing it quarterly in English and obtained international database indexing. I am member of the Editorial Board of Journal of Contemporary Brachytherapy (ISI, ISSN 1689-832X), Reports of Practical Oncology and Radiotherapy (BDI, ISSN 0732-183X), Archive of Clinical Cases (BDI, ISSN 2360-6975), Journal of Clinical Oncology (ISSN 2065-5649, Romanian edition).

This thesis is structured in 2 major parts: first, my current professional, scientific and academic achievements and secondly, future personal perspectives regarding the same 3 axes. The core of the first part has an initial section on the clinical results in various types of cancer during the endeavour of implementing in Romania high tech external beam radiotherapy and brachytherapy, proving better outcomes with conformal radiotherapy, then with IMRT and finally with sophisticated techniques of interstitial brachytherapy, some of them as unique solution of cure as salvage therapy. Together with the Technical University of Cluj and some private companies we built a universal brachytherapy robot, having also biopsy capabilities, now under patent submission. The next section of the first part covers my relevant publications in fundament, translational or clinical research of: ► improving diagnostic accuracy of echo guided biopsy after contrast enhancement in a large diversity of cancers of the neck, thorax or abdomen; ► own human derived tumour stem cells experimental models in hepatocarcinoma or glioblastoma, testing different doses of irradiation or chemotherapy agents, coupled with nanoparticles as radio-expanders or selective intratumor drug carriers; ► the Metformin ability as anticancer therapy; ► the diabetes -cancer interplay, looking at the endothelial dysfunction, inflammation, lactic acidosis or/and hypoxia as common physiopathology denominators, underlining the direct correlations with selective adhesion molecules (such as ESAM) or with the vascular endothelial growth factor (VEGF); ► investigating new treatments through clinical trials in hormone-refractory metastatic prostate cancer (mCRPC), identifying new potential prognostic or predictive factors (amplification or the AR-V7 androgen receptor mutation, the pain intensity, LDH level) or new chemotherapy regimens, as effective but less toxic, such Cabazitaxel 20mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks in second line mCRPC.

The 2nd major part is dedicated to “future”, elaborating on some of personal research perspectives, whether as an extension of my constant technical-technological RT improvement (stereotactic radiotherapy, robotic inter- & intra-fraction movement control), continuing previous experiments on stem cell cultures but on complex neo-angiogenic models or elaborate new translational models with novel immune-therapy molecules. Most importantly I would strive to structure a clinical trial unit, able to construct and run multicentric clinical studies at national and international level, centred on the patients reported outcomes in palliative and curative setting, clinically relevant and generating PhD themes, publications and a better visibility of our Medical University. I will continue to promote academic quality for teaching students and residents by interactive courses, with multi-media support, also through Symposia/ Conferences/ Workshops/ postgraduate continuous medical education. I will offer research support to my younger colleagues, by involving them in future grants or clinical trials. I will diligently focus on becoming full professor, carefully looking at the efficient theoretic and practical adequate coverage of the European curricula in radiotherapy and involving the professional society for certifying the radiotherapy/ oncology specialist at national level, periodically. I will militate for academic promotion based strictly on professional and human values, loyal to our predecessors and mentors but, in the same time, faithful in the capabilities of the present and future physician generations of becoming better than us.