

Rezumatul tezei de abilitare

TRATAMENTUL SISTEMIC ÎN ONCOLOGIE DE LA CERCETAREA FUNDAMENTALĂ LA PRACTICA CLINICĂ

Cancerul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind într-o creștere continuă a incidenței. De la o cifră de 6,5 milioane de cazuri noi / an în anii 2000 s-a ajuns la aproximativ 19 milioane în 2020 – o triplare a cazuisticii în 20 de ani. Cea mai mare creștere este la categoria de vârstă activă (sub 65 de ani), unde incidența neoplaziilor o depășește pe cea a bolilor cardiovasculare (inclusive prin rata mortalității), ceea ce pune presiune extraordinară pe orice sistem de sănătate din lume.

Cercetarea fundamentală are un rol esențial în descifrarea mecanismelor de cancerogeneză, care pot aduce elemente noi care să fie utilizate în identificarea unor noi aspecte de istorie naturală a cancerului sau a unor noi ținte terapeutice. Este cazul miRNA și a exozomilor – particule purtătoare de informație genetică care au fost recent descrise. Erau considerate până de curând elemente non-codante. În fapt, ele sunt elemente cruciale de reglare a întregului genom uman fiind responsabile de reglarea supresiei a aproximativ 50-60% din proteinele codante ale genomului, rolul lor probabil fiind cel de reglare și comunicarea extrem de complexă între componente / procese celulare și intercelulare. Un miRNA poate interacționa cu până la 200 de mRNA, iar un mRNA poate fi țintă la mai multe miRNA, fiind descrise până acum 2815 miRNA (<http://www.mirbase.org>). Rolul miRNA a fost exemplificat pe patologia colorectală din mai multe motive: unul dintre cel mai importante este reprezentat de faptul că în contextul lumii moderne alimentația pare să aibă un rol extrem de important în creșterea incidenței cancerului colorectal – în România fiind cancerul cu creșterea numărului de cazuri cea mai importantă (dublarea incidenței la fiecare 5-10 ani) și cu scăderea vârstei medii a pacienților diagnosticați cu această boală. Un alt motiv important este reprezentat de succesul noilor terapii sistemice care au dus la creșterea supraviețuirii la cazurile metastatice de la o istorie naturală de 3-4 luni la aproximativ 3 ani. Aceste lucruri au dus la o creștere exponențială a interesului științific și a cercetărilor efectuate ceea ce a permis elucidarea multor aspecte începând cu rolul miRNA în metastazare și ajungând până la modificarea și adaptarea tratamentelor. Spre exemplu, miRNA 31 are rol atât de stimulare cât și de inhibare a tumorigenezei în multe cancere. Poate fi stimulator al metastazării în cancerul de sân și cancer colorectal, expresia lui crescută fiind corelată cu prognostic rezervat a pacienților și agresivitate crescută a cancerului. Expresia miRNA-31 redusă se asociază cu răspuns mai bun la tratamentul țintit cu anticorpi anti-EGFR (factor epidermal de creștere) față de anticorpi anti-VEGF (factor endotelial de creștere) cum a fost demonstrat în trialul FIRE.

Un aspect deosebit de important este reprezentat de micromediul tumoral – noțiune extrem de vastă și dificil de cuprins ca informație științifică. În acest micromediu tumoral sunt parte

celulele tumorale în diferite stadii de dezvoltare :celule stem tumorale, celule în multiplicare cu erori genetice care vor duce la mai multe clone tumorale (teoria clonalității cancerului), celule dormante, etc. Dar dincolo de aceste componente ‘firești’ ale tumorii, în acest micromediu tumoral sunt sechestrate / recrutate celule normale ale organismului / organului sau țesutului gazdă – fibroblaste, celule inflamatorii, celule endoteliale etc. Ele vor fi deturnate de la rolul lor inițial și vor fi folosite de către tumoră în interesul ei – mascarea celulelor neoplazice față de sistemul imun, dezvoltarea unei rețele vasculare care să susțină creșterea tumorală sau a unei pseudocapsule. Aceste lucruri se realizează prin intermediul unor citokine cum ar fi interleukinele (IL 8). Acest semnal poate fi folosit de exemplu pentru identificarea pacienților care răspund la tratament în cazul cancerului colorectal.

Angiogeneza reprezintă una dintre cele mai importante faze de dezvoltare a cancerului, deoarece din momentul în care tumora stabilește conexiunea vasculară – procesul de metastazare poate începe. Acest proces este unul destul de timpuriu – fiind declanșat în faza asimptomatică a bolii (la dimensiuni de 1 mm). Acest mecanism care a fost descifrat a dus la apariția unei clase de medicamente – antiangiogenice care sunt utilizate la ora actuală într-o varietate mare de tumori începând de la cancerul pulmonar până la cancer colorectal, sân și ovarian. Eficacitatea lor este recunoscută fiind incluse în regimurile de tratament sistemic standard. Angiogeneza rămâne un proces care este activ pe tot parcursul tumorigenezei ceea ce a dus la ipoteza (confirmată de rezultatele studiilor clinice) că tratamentul anti-angiogenic trebuie continuat pe tot parcursul tratamentului oncologic (chiar și dincolo de progresia bolii). Acest lucru a putut fi confirmat și de experiența Institutului Oncologic Cluj Napoca la pacienții cu cancer colorectal metastatic. Rămâne de cercetat care este doza optimă a terapiei anti-angiogenice pentru maximizarea șansei de răspuns la tratament. Angiogeneza a fost studiată și în cazul cancerului hepatic unde rezultatele nu au fost la înălțimea așteptărilor. Au fost prezentate rezultatele unui mare studiu publicat pe hepatocarcinom care a încercat să modifice standardul de tratament utilizând un medicament cu potența anti-angiogenică mult mai mare decât sorafenibul.

Angiogeneza are un rol semnificativ crescut în evoluția bolii în special la cancerele cu risc metastatic mare pe cale hematogenă – colorectal dar și gastric. Dintre toate cancerele – cel gastric pare a fi cu o reală scădere a incidenței din cauza modificării modului de prezervare a alimentelor. Dar această scădere a numărului de cazuri noi nu este urmată de creșterea supraviețuirii, aproximativ 80% din pacienții cu cancer gastric mor în primul an de la diagnostic. În fața acestor date de supraviețuire extrem de rezervate, comunitatea medicală încearcă diferite strategii terapeutice – fie prin modificarea schemelor de terapie, în această teză fiind prezentate rezultatele unui astfel de studiu, fie prin identificarea unei noi scheme de strategie terapeutică prin identificarea pacienților care beneficiază în gradul cel mai înalt de chimioterapie sau asocierea chimioterapiei cu radioterapia, analizând datele publicate până la momentul actual.

Tratamentul sistemic oncologic – indiferent de categoria de medicament este însoțit în mod inevitabil de **toxicitate**, a cărei intensitate depinde de particularitățile individuale ale pacientului și ale bolii sau a comorbiditățile asociate. În condițiile în care progresele în domeniul terapiei

sunt importante, global se aproximează că se vindecă suplimentar față de chirurgia singură 20% dintre pacienți prin chimioterapie și radioterapie, efectele toxice capătă o altă importanță, mult mai mare pentru calitatea vieții a supraviețuitorilor de lungă durată. În acest context este importantă gestionarea optimă a acestor efecte adverse, în primul rând pentru permiterea continuării terapiei cu anumite medicamente care sunt esențiale în tipul de cancer respectiv. Spre exemplu reacțiile de hipersensibilitate la derivații de platină, unde continuarea tratamentului este mandatorie. Există posibilitatea de continuare a terapiei prin adoptarea unui regim de desensibilizare – unde perfuzie crescândă de doze mici de medicament permite respectarea dozei totale, continuând tratamentul salvator cu risc de reacții minime pentru pacient. Totuși, uneori, în pofida acestei strategii, există pacienți care nu tolerează terapia, subliniind necesitatea studiilor moleculare / biochimice de identificare a candidaților care beneficiază în gradul cel mai înalt de regimurile de desensibilizare.

Oncologia pediatrică are particularități importante comparativ cu cea a adultului. Raportul de curabilitate este de circa 80%. Dozele și regimurile de tratament sistemic administrate sunt mai dure comparativ cu cele de la adult, lucru posibil de administrat din cauza plasticității și a capacității mai mari de regenerare a copiilor comparativ cu persoanele adulte (unde există și comorbidități care pot afecta tipurile de tratament recomandate). Toxicitatea poate fi mai mare în consecință, care se va valida în special la supraviețuitorii de lungă durată. Din acest motiv atenția trebuie să se îndrepte spre identificarea și tratarea precoce a acestor toxicități. În teză sunt prezentate date din literatură privind cardiotoxicitatea tratamentelor sistemice și rezultatele unui studiu clinic care avansează o ipoteză a afectării cardiace subclinice preterapeutice posibil induse de clonele tumorale la copiii cu leucemie. Valorile funcției cardiace au fost negativ corelate cu încărcătura leucemică pretratament la pacienții incluși în studiu.

Rezultatele publicate ale cercetării efectuate de candidat sunt preambulul unor studii viitoare unde trebuie antrenați tinerii absolvenți ai Facultății de Medicină a UMF Cluj Napoca care să contribuie la confirmarea valorii științifice a Universității noastre și creșterea vizibilității ei pe plan internațional.

Cluj Napoca

Semnătura,

3 apr 2020