
TEZĂ DE ABILITARE

**De la factori de risc la
prognostic in melanomul
cutanat**

Candidate: Conf. Univ. Dr. **Loredana Ungureanu**

Rezumat

Teza de abilitare cu titlul "De la factori de risc la prognostic în melanomul cutanat" reunește realizările științifice, didactice și profesionale ulterioare finalizării studiilor doctorale precum și perspectivele privind dezvoltarea carierei academice.

Teza este structurată în patru secțiuni, care prezintă succesiv principalele etape ale dezvoltării mele profesionale și academice, principalele rezultate ale cercetării științifice originale în domeniul factorilor de risc, patogenezei și diagnosticului melanomului cutanat, principalele direcții de dezvoltare a carierei academice și în final lista referințelor bibliografice.

Primul capitol oferă o scurtă retrospectivă a activității mele didactice, clinice și științifice, evidențiind bazele teoretice și practice ce fundamentează capacitatea mea de a conduce proiecte de cercetare și de a coordona echipe de cercetători. *Activitatea didactică* cumulează o experiență de 10 ani în cadrul Disciplinei Dermatologie a Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, inițial ca asistent universitar (post ocupat prin concurs în anul 2011) apoi succesiv ca șef de lucrări și conferențiar universitar. Din punct de vedere *profesional*, după finalizarea rezidențiatului în anul 2011 am devenit medic specialist dermatolog și ulterior în anul 2016 medic primar dermatolog și îmi desfășor activitatea clinică într-un centru privat. Dincolo de dermatologia generală, domeniile mele particulare de interes și expertiză includ dermat-oncologia, tehnicile non-invazive de diagnostic, bolile cu transmitere sexuală, educația medicală și sănătatea publică. *Activitatea de cercetare* a fost o prioritate în dezvoltarea carierei mele academice. În toată această perioadă, am fost implicată în 3 granturi de cercetare naționale (unul ca director de proiect), un grant de cercetare intern al UMF Cluj, iar în anul 2014 am obținut o bursă de cercetare în cadrul programului POSDRU Transcent. Activitatea de cercetare s-a concretizat prin publicarea a 17 articole în calitate de autor principal și 10 articole în calitate de co-autor în reviste de specialitate cotate ISI, 3 dintre aceste articole fiind premiate în cadrul competiției de premiere a rezultatelor cercetării. Sunt autor al unei monografii de specialitate și am participat la elaborarea primului tratat de dermato-oncologie din România.

Următoarele două capitole detaliază elementele principale ale contribuției mele științifice originale în domeniul factorilor de risc, patogenezei și diagnosticului melanomului.

Melanomul reprezintă cea mai agresivă formă de cancer de piele, având un comportament imprevizibil și uneori rezistent la tratament. Etiologia sa este multifactorială, incluzând atât factori genetici cât și de mediu.

Un prim studiu a avut ca scop evaluarea nivelului de cunoștiințe privind melanomul și evaluarea prezenței factorilor de risc pentru melanom la nivel populațional având în vedere incidența crescută a melanoamelor avansate în țara noastră comparativ cu Europa de Vest. În ciuda unui nivel relativ bun de cunoștiințe, rata scăzută a persoanelor care practică autoexaminarea, precum și procentul scăzut al celor care s-ar prezenta la medic în prezența unui nev care se modifică ar putea explica diagnosticul tardiv în populația studiată. Această cercetare a fost urmată de un studiu care a evaluat aceleași variabile la pacienți diagnosticați cu melanom și urmăriți în cadrul Clinicii de Dermatologie Cluj-Napoca. Am observat că persoanele diagnosticate cu melanom au un nivel mai bun de cunoștiințe, un risc personal de a dezvolta melanom semnificativ mai mare și adoptă mai rar comportamente de risc și mai frecvent comportamente de protecție comparativ cu populația generală. Cu toate acestea, rezultatele noastre sunt îngrijorătoare comparativ cu alte țări, mai ales în ceea ce privește procentul persoanelor care practică autoexaminarea și atitudinea în fața unui nev care se modifică. Ambele studii subliniază necesitatea urgentă a unor campanii de educație populațională privind prevenția primară, dar și secundară a melanomului.

Nevii melanocitari reprezintă un important factor de risc pentru melanom, iar urmărirea dermatoscopică a nevilor permite diagnosticarea precoce a acestuia la pacienții cu risc crescut. În acest context, ne-am propus să evaluăm complianța pacienților la urmărirea dermatoscopică, precum și factorii care o influențează. Complianța generală la prima și a doua vizită a fost de 43,01%, respectiv 78,3%. Am observat diferențe semnificative legate de intervalul de timp dintre vizite, prezența/absența istoricului de melanom și vârstă. Astfel, complianța crește cu scăderea intervalului de timp dintre vizite, istoricul personal de melanom și vârstă. Sexul, istoricul familial de melanom și numărul de nevi nu par a influența semnificativ complianța. Complianța redusă la prima vizită reprezintă un semnal de alarmă ce impune, de asemenea, campanii de educație populațională.

Unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru melanom este istoricul personal de melanom. Pacienții diagnosticați cu melanom au un risc crescut de a dezvolta alte neoplasme, în particular melanom și carcinoame cheratinocitare. Ca urmare, ne-am propus să analizăm pacienții cu melanoame primare multiple aflați în evidența Clinicii Dermatologie Cluj-Napoca. Din 699 pacienți incluși în studiu, 26 (3.71%) au dezvoltat tumori multiple, în medie 2.3 melanoame per pacient. În cadrul tumorilor subsecvente, procentul melanoamelor *in situ* și subțiri (< 1 mm) a fost mai mare decât în grupul primelor melanoame. Majoritatea melanoamelor subsecvente au fost detectate în primii 3 ani, dar am identificat un al doilea melanom primar la 10 ani după primul diagnostic, ceea ce subliniază importanța urmării pacienților cu melanom, nu doar în primii ani după diagnostic cum sugerează unele ghiduri, ci întreaga viață.

Studii recente indică faptul că vitamina D joacă un rol în dezvoltarea și progresia melanomului. Forma biologic activă, 1,25-dihidroxivitamina D₃, acționează prin legarea de un receptor intranuclear – receptorul vitaminei D (VDR). Polimorfismele nucleotidice unice la nivelul VDR pot altera expresia sau funcția receptorului ducând la patologii variate, inclusiv melanom. Au fost descrise peste 600 de asemenea polimorfisme, dar numai câteva au fost analizate ca factor de risc pentru melanom: FokI, TaqI, BsmI, ApaI, Cdx2, EcoRV, BglI. Studii individuale, realizate pe cohorte mici de pacienți au raportat rezultate contradictorii, motiv pentru care ne-am propus să realizăm o revizuire sistematică a literaturii pentru a analiza relația dintre polimorfismul VDR și riscul și progresia melanomului. Metabolismul vitaminei D pare a avea un rol important în patogeneza și progresia melanomului, dar sunt necesare studii prospective care să includă atât date genotipice cât și fenotipice pentru a elucida mecanismul care stă la baza asocierii vitaminei D cu melanomul.

Regresia este definită ca un răspuns imun al gazdei orientat împotriva unei tumori. Melanomul este una dintre cele mai imunogene tumori umane, fiind descrise numeroase cazuri de melanoame cu regresie. Regresia completă a tumorii primare este, cu toate acestea, un fenomen rar. În literatură au fost raportate 53 de cazuri de melanoame cu regresie completă, cazul raportat de noi fiind asociat cu involuția nevilor papilomatoși sub terapie țintită BRAF, precum și cu dezvoltarea unui al doilea melanom BRAF negativ. Modificările nevilor sub terapie țintită, precum și posibilitatea dezvoltării unei noi tumori primare reflectă

importanța examinării clinice atente și a urmării dermatoscopice periodice la pacienții aflați sub terapie.

În aceeași linie de studiu, ne-am propus să evaluăm rolul regresiei și a altor parametrii clinici și histologici în progresia și prognosticul melanomului. Am inclus în studiu toți pacienții cu melanom urmăriți în Clinica Dermatologie Cluj cărora li s-a efectuat tehnica ganglionului santinelă. Regresia histologică a fost descrisă în 21.3% din cazuri, fiind semnificativ asociată cu un infiltrat limfocitar tumoral moderat sau marcat și cu ganglionul santinelă negativ. Studiul nostru nu a demonstrat existența unei asocieri între regresia tumorală și prognosticul pacienților cu melanom. Grosimea tumorală peste 2 mm și ganglionul santinelă pozitiv se asociază semnificativ cu recurența, iar supraviețuirea este negativ influențată de un indice Breslow peste 2mm, prezența unui infiltrat limfocitar tumoral redus și ganglionul santinelă pozitiv.

Diagnosticul de melanom este cel mai frecvent un diagnostic clinic, dar dermatoscopia, o tehnică non-invazivă, îmbunătățește capacitatea de a diferenția leziunile benigne de cele maligne, contribuind semnificativ la depistarea precoce a melanomului. Mai mult, dermatoscopia este superioară examinării cu ochiul liber în diagnosticul melanomului hipomelanotic și amelanotic. Melanomul amelanotic și hipomelanotic reprezintă un subtip de melanom caracterizat prin absența sau prezența unui cantități minime de pigment melanic. Pe baza a două cazuri care ilustrează dificultatea diagnosticului clinic și stadiul avansat în momentul diagnosticului, am realizat o revizuire a criteriilor dermatoscopice de diagnostic a melanomului amelanotic și am demonstrat importanța utilizării dermatoscopiei în evaluarea tuturor tumorilor nepigmentate.

Prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici regionali reprezintă unul dintre cei mai importanți factor de prognostic independent în melanom. Ca urmare, evaluarea statusului ganglionilor limfatici este fundamentală în stadializare și stabilirea terapiei. Standardul de aur în evaluarea ganglionară este biopsia ganglionului santinelă. Aceasta este, însă, o tehnică chirurgicală, asociată cu efecte adverse, o morbiditate de până la 10% și o rată de rezultate fals-negative cuprinsă între 4 și 20%. În acest context, evaluarea ultrasonografică a fost propusă ca o alternativă non-invazivă, repetabilă de evaluare a statusului ganglionar. Cu toate că impactul ultrasonografiei asupra supraviețuirii pacienților cu melanom nu este stabilit exact, această tehnică non-invazivă este utilizată din ce în ce mai frecvent în practica clinică. Ne-am propus, ca urmare, să realizăm o

revizuire a rolului ultrasonografiei în evaluarea ganglionară la pacienții diagnosticați cu melanom.

Ultimul capitol al acestei teze prezintă pe scurt scopurile majore ale activității mele de cercetare și didactice în perioada următoare: (1) extinderea studiilor privind melanomul cutanat și dezvoltarea unor noi linii de cercetare, în special în aria de diagnostic non invaziv precoce; (2) asigurarea finanțării cercetării ;(3) dezvoltarea educației dermatologice și promovarea multidisciplinarității ; (4) continua dezvoltare și dobândirea expertizei profesionale în domeniile de interes.