

TEZĂ DE ABILITARE

-REZUMAT-

Abordarea multidisciplinară a pacienților oncologici în contextul terapiilor personalizate: diagnostic, tratament, rezultate oncologice, prognostic

Șef de lucrări Dr. Ioan-Cătălin Vlad

Cluj-Napoca 2021



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

1. Context

2. Context general

- 2.1. Impactul și problemele ridicate de cancer
- 2.2. Impactul financiar
- 2.3. Strategii de control al cancerului

3. Cercetarea personală a candidatului

- 3.1. Realizări profesionale semnificative
- 3.2. Realizări academice
- 3.3. Realizări științifice

CV PE SCURT

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

GRANTURI DE CERCETARE

ARTICOLE PUBLICATE

ÎN JURNALE ISI

4. Realizări științifice semnificative în cancerul colorectal

- 4.1. Factori de prognostic
- 4.2. Rolul răspunsului imun
- 4.3. Rolul biomarkerilor tumorali
- 4.4. Strategii terapeutice în cancerul colorectal

5. Realizări științifice semnificative în cancerul ovarian

- 5.1. Factori de prognostic
- 5.2. Aspecte particulare legate de metastazare
- 5.3. Rolul chirurgiei
- 5.4. Rolul tratamentului sistemic și al tratamentului personalizat
- 5.5. Elemente de cost-eficiență în tratamentul cancerului ovarian

6. Principalele realizări științifice în domeniul psiho-oncologiei

7. Principalele realizări științifice în alte patologii

- 7.1. Realizări științifice în cancerle ginecologice rare
- 7.2. Realizări științifice în cancerul de sân
- 7.3. Realizări științifice în melanomul malign
- 7.4. Realizări științifice în cancerul gastric
- 7.5. Realizări științifice în hematologie
- 7.6. Realizări științifice în cancerle urologice
- 7.7. Rolul imagisticii în diagnosticul de malignitate

8. Managementul pacienților cu cancer în timpul pandemiei COVID-19

9. Plan personal de dezvoltare a carierei

- 9.1. Plan științific de dezvoltare
- 9.2. Plan academic de dezvoltare
- 9.3. Plan profesional de dezvoltare

REFERINȚE

REZUMAT

Teza de abilitare, intitulată **“Abordarea multidisciplinară a pacienților oncologici în contextul terapilor personalizate: diagnostic, tratament, rezultate oncologice, prognostic”**, reprezintă un rezumat al activității desfășurate din momentul finalizării studiilor doctorale și până în prezent.

Cercetările doctorale, realizate în domeniul factorilor de prognostic ai cancerului colorectal, efectuate cu aproape un deceniu în urmă cu mijloacele de cercetare din acea perioadă, au permis elaborarea câtorva concluzii cu privire la rolul factorilor clinici, morfopatologici, terapeutici, precum și la rolul răspunsului imun la pacienții cu cancer colorectal.

În studiile doctorale am arătat că factorii histopatologici sunt cei mai importanți factori de prognostic în cancerul colorectal. Dintre aceștia, stadiul TNM, invazia ganglionară, invazia venoasă, invazia limfatică și invazia perineurală s-au dovedit a fi factori de prognostic independenți în cancerul rectal. În plus, invazia venoasă, limfatică și perineurală se asociază mai frecvent cu stadii avansate de boală, cu tumori cu grad de diferențiere tumorală înalt și cu metastaze la distanță.

Dintre factorii de prognostic terapeutici, răspunsul la tratamentul neo-adjuvant și tipul intervenției chirurgicale au fost factori de prognostic pentru cancerul rectal.

În ceea ce privește rolul răspunsului imun la pacienții cu cancer, acesta a reprezentat și reprezintă în continuare un subiect de mare actualitate în oncologie. În studiile doctorale am studiat rolul răspunsului imun și în mod particular al limfocitelor T reglatoare FOXP3+, demonstrând că o densitate crescută a Treg FOXP3+ la nivelul frontului de progresie tumorală se asociază cu un prognostic favorabil la pacienții cu cancer colorectal.

Prima parte a tezei constituie o prezentare generală a activității profesionale, academice și științifice, toate acestea ținând cont de contextul general (impactul și problematica cancerului - la nivel mondial, european și național, aspectul financiar și, nu în ultimul rând, strategiile de control al cancerului).

Realizările profesionale

În prezent, candidatul este medic primar, specialitatea chirurgie generală, în cadrul Departamentului de Chirurgie Oncologică a Institutului Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, cu competențe în chirurgie laparoscopică - nivel II tehnici avansate și în chirurgie oncologică.

În iulie 2011 a efectuat un Curs Intensiv de Chirurgie Generală Laparoscopică, curs organizat la IRCAD-EITS (European Institute of TeleSurgery) - University of Strasbourg, France, curs finalizat cu obținerea de către candidat a unui Certificate of Training in Minimal Access Surgery, precum și a Atestatului de Formare în Tehnici de

Chirurgie Laparoscopică, atestat eliberat de către Societatea Franceză de Chirurgie Digestivă.

Evoluția profesională a candidatului, care a parcurs toate treptele de pregătire, și finalizarea în paralel a Programului de perfecționare în Management Spitalicesc, au stat la baza nominalizării sale ca Director General al Institutului Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, funcție pe care o ocupă și în prezent.

Realizările academice

În prezent, candidatul este Șef de lucrări în cadrul Disciplinei Chirurgie Oncologică și Ginecologie Oncologică, Departamentul Oncologie, din cadrul Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, cu o experiență de peste 10 ani în domeniul academic.

Pe parcursul acestei perioade, acesta a depus în permanență eforturi pentru îmbunătățirea abilităților didactice și pedagogice. Încă de la începutul carierei didactice, a susținut cursuri și stagii în sistem modular cu studenții Facultății de Medicină anul III și IV, liniile de studiu în limba română, engleză și franceză. A contribuit, alături de ceilalți membri ai disciplinei, la elaborarea de materiale didactice (cărți de specialitate) pentru studenți și rezidenți.

Coordonarea cu succes a 3 lucrări de licență cu tematică oncologică, indică o perspectivă în vederea formării și recrutării tinerilor în cercetarea medicală.

În calitatea de cadru didactic, candidatul a contribuit, de asemenea, la elaborarea și susținerea de cursuri, stagii și prezentări de caz pentru rezidenți și doctoranzi.

A participat, ca membru, în colectivul de coordonare a unor cursuri postuniversitare organizate de disciplină.

Alături de colegii din cadrul disciplinei, a încurajat participarea rezidenților la intervențiile chirurgicale, la îngrijirea postoperatorie a pacienților, precum și la urmărirea lor pe tot parcursul tratamentului.

Realizările științifice

Interesul științific l-a dobândit în urmă cu peste un deceniu, odată cu începerea studiilor doctorale în domeniul oncologiei digestive, respectiv a factorilor de prognostic ai cancerului colorectal, teza de doctorat intitulată “Factori de prognostic în cancerul colorectal” susținând-o în anul 2013.

Studiile doctorale și perioada formării profesionale în Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, ca medic rezident, specialist și ulterior primar cu competență în chirurgia oncologică, i-au permis continuarea și dezvoltarea activității de cercetare și în alte patologii oncologice, în cadrul unui colectiv cu o vastă experiență în domeniul cercetării oncologice.

Cercetările realizate în domeniul cancerului colorectal au vizat, pe lângă factorii de prognostic și rolul răspunsului imun, și alte domenii precum rolul biomarkerilor tumorali și strategiile terapeutice. Dezvoltarea tehnicilor de biologie moleculară și a

cercetărilor translaționale din ultimii ani au stat la baza identificării unor factori moleculari și genetici, implicați în oncogeneza cancerului colorectal. Astfel, printre biomarkerii studiați se numără unele proteine tumorale supresoare și microARN-urile (miRNAs) circulante. Alte studii în cancerul colorectal au vizat rolul echipei multidisciplinare în managementul terapeutic și eficiența terapiilor sistemice.

Ținând cont de faptul că specificul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca este reprezentat de patologia ginecologică oncologică, al doilea domeniu de cercetare abordat a fost cel al cancerului ovarian. Principalele aspecte abordate în ceea ce privește cancerul ovarian au fost: factorii de prognostic, aspecte particulare legate de metastazare, rolul chirurgiei, chimioterapia bazată pe derivați de platină și elemente de cost-eficiență în tratamentul cancerului ovarian. În cadrul factorilor de prognostic au fost studiați o serie de potențiali markeri tumorali, proteine transmembranare aflate în strânsă relație cu angiogeneza tumorală și cu alte elemente constitutive ale micromediului tumoral.

Angiogeneza, sau formarea de noi vase de sânge din alte elemente preexistente, este un proces cheie pentru menținerea aportului de nutrienți și oxigen din țesuturi. S-a observat că acest proces este exacerbant în patologii precum cancerul cu angiogeneză crescută, cum ar fi cancerul ovarian. Angiogeneza este reglată de mai multe sisteme, inclusiv factori de creștere și neurotrofine. Unul dintre cei mai studiați factori de creștere pentru angiogeneza este factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), care este supraexprimat în mai multe tipuri de cancer. Aceste elemente, care caracterizează procesul de angiogeneză, au fost cruciale pentru dezvoltarea de noi terapii țintă, pentru pacientele cu cancer ovarian. Unul dintre acești compuși dezvoltați a fost bevacizumab-ul, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva VEGF uman, dar fără rezultate spectaculoase pentru pacientele cu cancer ovarian.

Astfel, înțelegerea suplimentară a biologiei moleculare și celulare a angiogenezei în contextul cancerului ovarian oferă direcții importante pentru tratamentul și aprecierea rezultatelor oncologice ale pacientelor.

Majoritatea pacientelor cu cancer ovarian epitelial sunt diagnosticate în stadii avansate ale bolii, pe baza diseminării intraperitoneale, care este cel mai frecvent mod de metastazare. Boala se poate răspândi și prin binecunoscutele căi limfatică și hematogenă. În ceea ce privește metastazele la distanță, locurile obișnuite sunt pleura, ficatul, plămâni, ganglionii limfatici extra-abdominali și extrem de rar, pielea. Noi am raportat un caz al unei paciente cu carcinom ovarian seros micropapilar stadiul IIIC, care a recidivat prin leziuni metastatice cutanate, localizate pe fața anterioară a toracelui, abdomenul inferior, vulva și membrele inferioare, la 21 de luni după chirurgia primară.

În două letter to the editor am analizat rolul chirurgiei primare și de interval, la pacientele cu cancer ovarian. Chirurgia primară de debulking este considerată standardul de îngrijire pentru pacientele cu cancer ovarian avansat. Cu toate acestea, rolul chimioterapiei neoadjuvante nu trebuie subestimat. În ceea ce privește rolul

chirurgiei în cancerul ovarian recidivat, care este încă controversat, studiul nostru, la fel ca alte studii retrospective publicate în literatura de specialitate, susține această abordare chirurgicală la pacientele cu cancer ovarian recidivat, cu condiția obținerii unui debulking optimal. Aceste date trebuie confirmate de rezultatele trialurilor clinice prospective aflate în desfășurare.

Ultimele două subiecte abordate, în ceea ce privește cancerul ovarian, au fost cele legate de tratamentul sistemic și terapiile personalizate, precum și un studiu în premieră la nivel național, referitor la elemente de cost-eficiență în tratamentul pacienților cu cancer ovarian.

Luând ca model cercetări științifice efectuate în instituții și centre oncologice importante din Europa (Marea Britanie, Franța, Germania), alături de specialiștii din Institut, am contribuit la inițierea, organizarea, implementarea, managementul și evaluarea psihologică a pacienților cu patologie ginecologică oncologică din Institut.

Interesul științific în această direcție a fost publicat în 5 studii care au abordat aspecte psihologice la pacienți cu cancer ovarian și cancer mamar, tratate în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca.

Diversitatea mare a patologiei oncologice diagnosticate și tratate în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, a stat la baza unor studii originale și de metaanaliză ce au vizat și alte patologii oncologice, precum cancerul ginecologic rare, cancerul mamar, melanomul malign, cancerul gastric, patologia malignă hematologică, cancerul urologic, precum și studii care au vizat rolul imagisticii în diagnosticul de malignitate.

Contextul pandemiei COVID-19 a reprezentat și continuă să reprezinte o mare provocare la nivel mondial. În acest context pandemic, pacienții oncologici, categorie extrem de vulnerabilă, necesită măsuri suplimentare pentru siguranța lor. În acest context, într-un articol original, am prezentat efectele infecției SARS-CoV2 asupra unui grup de 44 de pacienți cu cancer, tratați în Institut de la debutul pandemiei până la 1 iulie 2020.

Întreaga activitate de cercetare a fost publicată într-un număr de 36 de articole (în 16 dintre ele fiind autor principal, și în celelalte 20 coautor), în reviste indexate ISI, cu factor de impact, și în 11 articole (în 8 dintre ele fiind autor principal, și în celelalte 3 coautor), în reviste indexate BDI.

A fost autor al unei cărți și coautor al unor capitole de cărți publicate în perioada 2013 – 2019.

Este membru afiliat la 3 societăți naționale de chirurgie (Societatea Română de Chirurgie, Societatea Română de Chirurgie Oncologică și Ginecologie Oncologică – unde este și secretar și Societatea Română de Chirurgie a Sânelui) și la una Europeană (Societatea Europeană de Ginecologie Oncologică - ESGO).

A participat la 11 conferințe internaționale organizate în țară și străinătate și la 31 de conferințe naționale. A fost distins cu premiul pentru cel mai bun poster la **10th**

Internationale Charité-Mayo-Conference, organizată la Berlin, Germania, în perioada 3 - 6 Aprilie 2019.

A contribuit la organizarea a 5 conferințe și cursuri naționale, în perioada 2012-2019.

Este membru în colectivul editorial a 2 reviste internaționale indexate ISI Thomson – Reuters cu factor de impact și reviewer la 3 reviste internaționale indexate ISI cu factor de impact și la o revistă națională indexată BDI.

A fost director de proiect în 3 granturi (din care 2 de cercetare) și membru în altele 3.

A doua parte a tezei cuprinde o detaliere a planului personal, de perspectivă, al evoluției și dezvoltării carierei din punct de vedere științific, academic și profesional.

Planul științific

În contextul tratamentului personalizat, obiectivele cercetărilor mele viitoare vor urmări:

- Aprofundarea cercetărilor privind istoria naturală a cancerelor colorectale;
- Extinderea cercetărilor cu privire la rolul răspunsului imun și la pacienții cu cancer colorectal metastatic;
- Identificarea de noi factori de prognostic biomoleculari în cancerul colorectal;
- Stabilirea de scoruri prognostice, bazate pe factori de prognostic clinici, histopatologici, biomoleculari și terapeutici validați, la pacienții cu cancer colorectal;
- Stratificarea tumorilor colorectale pe baza biologiei lor moleculare, având drept scop identificarea de noi terapii țintite eficiente;
- Extinderea studiilor privind calitatea vieții și cost-eficiența la pacienții cu cancer colorectal;
- Identificarea de noi factori de prognostic biomoleculari în cancerul sferei genito-mamare și cutanate;
- Aprofundarea cercetărilor cu privire la posibila implicare a mecanismului infecțios în cancerul ovarian;
- Aprofundarea cercetărilor privind managementul pacientelor cu cancer mamar, în special cele triplu-negative;
- Studii de cercetare bazate pe secvențierea NGS cu identificarea de noi molecule țintite eficiente, în contextul terapiilor personalizate și a elaborării și implementării Planului Național de Control al Cancerului.
- Susținerea tinerilor cercetători (masteranzi, doctoranzi, asistenți);
- Dezvoltarea activităților în cadrul Societății de Chirurgie și Ginecologie oncologică;

- Susținerea autorilor de articole publicate în reviste cotate și a celor citate în publicații de notorietate internațională;
- Elaborarea unei strategii pe termen mediu și lung în ceea ce privește cercetarea științifică în cadrul disciplinei, aliniată standardelor internaționale;
- Dezvoltarea și încurajarea mediului instituțional, stimularea întregului colectiv al disciplinei privind participarea la competițiile naționale și internaționale de granturi;
- Identificarea mijloacelor privind publicarea în reviste cotate ISI, BDI, CNCSIS, inclusiv susținerea revistelor românești ;
- Formarea unui pol de excelență în cercetarea oncologică și susținerea cadrului deja existent pentru integrarea cercetării în cunoașterea și înțelegerea la nivelul studenților, rezidenților și subspecialiștilor;
- Susținerea cercetării prin încurajarea dezvoltării unor nuclee de cercetare, interdisciplinare cu utilizarea infrastructurii de cercetare deja existentă;
- Identificarea și atragerea de noi resurse pentru dotarea laboratoarelor de cercetare;
- Realizarea de workshopuri, conferințe și congrese internaționale cu teme comune pentru creșterea vizibilității internaționale și implicit a prestigiului Universității.

Planul academic

În plan didactic, dezvoltarea și evoluția personală vizează:

- Dezvoltarea activităților existente de predare – învățare, în scopul atingerii unui nivel de excelență a instruirii, și educației universitare;
- Organizarea și participarea la manifestări științifice studențești naționale și internaționale;
- Organizarea și implicarea studenților în cercurile științifice, cu stimularea participării lor active la activitatea de cercetare;
- Îmbunătățirea calității cursurilor predate, prin actualizarea și revizuirea permanentă a informațiilor conținute;
- Dezvoltarea unui curs de oncologie digestivă la nivel de licență, rezidențiat și subspecialitate pentru medici specialiști gastroenterologi;
- Accentuarea caracterului practic, aplicativ al lucrărilor practice, laboratoarelor și activității de clinică;
- Eficientizarea maximă privind atragerea și utilizarea resurselor materiale, financiare și umane;
- Accentuarea deschiderii spre mediul instituțional românesc, dar și cel internațional pentru a dobândi recunoașterea corpului profesoral și a valorii ofertei educaționale a membrilor disciplinei;

- Promovarea libertății academice, a onestității, a integrității, a unui climat destins de lucru și a respectului reciproc;
- Descurajarea și eliminarea unor relații interumane inadecvate mediului academic.

Planul profesional

Din punct de vedere profesional, mi-am propus următoarele:

- Diversificarea tipurilor de intervenții chirurgicale;
- Introducerea și îmbunătățirea tehnicilor minim invazive (laparoscopie, robotică) în chirurgia cancerelor colorectale și a celor din sfera genito-mamară;
- Introducerea și implementarea de nanotehnologii intraperitoneale, în colaborare cu colegii din Departamentul de Oncologie medicală;
- Introducerea și implementarea tehnicilor de radioterapie intraoperatorie (Intra-BEAM), în colaborare cu colegii din Departamentul de Radioterapie.