

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ-NAPOCA

TEZĂ DE DOCTORAT

STRESUL OXIDATIV ÎN CANCERELE DE LARINGE ȘI HIPOFARINGE

REZUMAT

DOCTORAND
POP T. SEPTIMIU SEVER

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. UNIV. DR. ERMIL TOMESCU

2008

Cuvinte cheie: stres oxidativ, specii reactive ale oxigenului, carcinogeneză, laringe, hipofaringe.

Lucrarea este structurată în două părți: partea generală și partea specială.

1. Partea generală este alcătuită din două capitole.

Primul capitol prezintă date generale despre stresul oxidativ, speciile reactive ale oxigenului (SRO), sursele endogene și exogene de generare a acestora, principalele sisteme antioxidante enzimatică, respectiv nonenzimatică, rolul SRO în cadrul proceselor biologice normale, reacțiile SRO cu macromoleculele endogene.

Capitolul al doilea prezintă stadiul actual al cunoașterii în ceea ce privește implicarea SRO în procesul de carcinogeneză.

2. Partea specială este alcătuită din cinci capitole. Capitolul trei prezintă metodologia cercetării, capitolele patru, cinci și șase prezintă cele trei studii efectuate, iar capitolul șapte, concluziile finale.

CAPITOLUL 3

METODOLOGIA CERCETĂRII

Introducere:

Cancerul de laringe și hipofaringe reprezintă una dintre patologiile neoplazice cel mai frecvent întâlnite în ORL.

Toate studiile epidemiologice efectuate la nivel mondial confirmă că fumatul rămâne principalul factor de risc în apariția acestui tip de cancer.

S-a demonstrat că o mare parte a compușilor constituenți ai fumului de țigară posedă activitate oxidantă, prin aceasta fiind implicați în inițierea și promovarea leziunilor oxidative specifice. Aceste leziuni, determinate sub acțiunea speciilor reactive ale oxigenului (SRO), afectează lipidele, proteinele și acizii nucleici. Evaluarea acestor leziuni oxidative precum și a importanței lor în carcinogeneza indusă de fumul de țigară reprezintă o temă de cercetare majoră a zilelor noastre.

Ipoteza conform căreia speciile reactive ale oxigenului (SRO) ar juca un important rol în carcinogeneză a câștigat o multitudine de adepți în ultima perioadă, fiind argumentată de numeroase studii. S-a dovedit că acești radicali liberi posedă caracteristicile unor adevărați carcinogeni. În inițierea procesului de carcinogeneză, SRO pot acționa direct prin leziunile produse asupra acizilor nucleici, proteinelor și lipidelor membranare, sau indirect prin producții finali rezultați din metabolismul oxidativ.

În ceea ce privește cancerul căilor aero-digestive superioare, nu există foarte multe date publicate în literatură. În cazul localizărilor laringiene și faringiene, după o primă perioadă de preocupări în acest sens la mijlocul anilor 90, în ultimii ani au fost publicate o serie de studii în care se încearcă dovedirea implicării stresului oxidativ în etio-patogenia acestor cancere. La aceasta a contribuit și perfecționarea tehnicilor de evaluare a parametrilor stresului oxidativ. Introducerea unor metode moderne care permit inclusiv monitorizarea directă a generării de radicali liberi (chemiluminescență, spectrofluorimetrie, rezonanță electronică de spin, etc) vor permite evaluarea cu și mai mare acuratețe a rolului pe care SRO îl joacă în carcinogeneza laringiană și faringiană.

Ipoteza de lucru: Prin această cercetare ne-am propus să evaluăm parametrii stresului oxidativ la pacienții cu cancere de laringe și hipofaringe. În acest scop am efectuat două studii de tip prospectiv, *case-control*:

- determinarea statusului oxidativ la nivelul țesuturilor tumorale laringiene, și corelațiile acestuia cu o serie de parametri clinici și histopatologici;
- determinarea statusului oxidativ la nivelul serului acestor pacienți;

Am efectuat și un studiu experimental pe animale de laborator în care am căutat să demonstrăm că expunerea cronică la fum de țigară determină o hiperproducție de SRO la nivelul țesuturilor laringiene. În plus, prin administrarea unor substanțe cu proprietăți antioxidante dovedite, am evaluat posibilele efecte protective ale acestora în prevenirea leziunilor oxidative induse la nivel laringian de expunerea la fumul de țigară.

Practic, ipoteza care ne-a condus în elaborarea acestei cercetări a fost următoarea:

- expunerea cronică la fum de țigară determină o generare marcată de SRO la nivelul țesuturilor laringiene
- această hiperproducție de SRO este capabilă să inițieze leziunile oxidative caracteristice asupra acizilor nucleici, lipidelor membranare și proteinelor
- leziunile oxidative, cuplate cu modularea proceselor de semnalizare intra- și intercelulare, precum și cu efectele de potențare a acțiunii altor carcinogeni, contribuie la inițierea procesului de carcinogeneză locală
- evaluarea status-ului oxidativ al pacienților cu cancer laringian, precum și a variațiilor parametrilor stresului oxidativ în evoluția tumorală, atât la nivel tisular cât și la nivel seric, ar aduce dovezi suplimentare cu privire la implicarea acestora în carcinogeneza laringiană.

Analiza statistică a datelor:

Calculul statistic a fost realizat cu ajutorul programelor EXCEL și SPSS for Windows, ediția 10.

Compararea mediilor a fost făcută cu ajutorul testului t (Student's test) pentru variabilele continue, între probele tisulare tumorale și probele martor, între pacienți și martori, precum și între diferitele subgrupuri formate din rândul pacienților. Am considerat semnificativă diferența între diversele medii atunci când valoarea lui p a fost mai mică de 0.05.

Diferențele dintre mediile obținute pentru radicalii liberi în grupul de pacienți și grupul martor, pentru anumite variabile (de exemplu prezența sau absența fistulei), au fost analizate cu ajutorul testului ANOVA din programul SPSS 10.

Și în cazul testului ANOVA valoarea lui p mai mică de 0.05 a fost considerată drept semnificativă.

Am folosit aceste două teste parametrice (testul Student și analiza de varianță ANOVA) datorită faptului că datele obținute au urmat o distribuție „normală”, verificată cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov din programul SPSS 10 for Windows.

Coeficientul de corelație Pearson a fost folosit pentru a analiza relațiile liniare dintre diversele variabile din studiu.

CAPITOLUL 4

PRODUȘII PEROXIDĂRII LIPIDICE ȘI PROTEICE ȘI CAPACITATEA ANTIOXIDANTĂ TOTALĂ ÎN ȚESUTURILE TUMORALE ALE PACIENȚILOR CU CANCERE ALE LARINGELUI ȘI HIPOFARINGELUI

1. Materialul și metoda

1.1. Alcătuirea lotului de pacienți

Lotul de pacienți a fost compus din 127 de subiecți.

Criterii de includere: diagnostic histopatologic de carcinom epidermoid cheratinizant/necheratinizant, documentat prin buletin de examinare histopatologică; localizarea tumorii: laringe/hipofaringe; intervenția chirurgicală efectuată în Clinica ORL Cluj-Napoca.

Criterii de excludere: chimio/radioterapie efectuată anterior tratamentului chirurgical în scop curativ; alte localizări tumorale; alte rezultate histopatologice, în afara carcinomului epidermoid.

Protocolul de evaluare clinică și paraclinică al pacienților este expus pe larg în capitolul 5 al tezei.

Examinările probelor bioptice și ale pieselor operatorii au fost efectuate la Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca.

Stadializarea tumorală s-a efectuat conform clasificării AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 2002.

Am inclus în studiu pacienți aflați în toate cele patru stadii tumorale.

1.2. Protocol de recoltare probe tisulare

La toți pacienții, indiferent de tipul intervenției chirurgicale efectuate (laringectomie totală, laringectomie parțială, microlaringoscopie directă suspendată practică în scop bioptic sau curativ – cordectomie endoscopică), s-au recoltat câte două probe tisulare. O probă a fost prelevată de la nivelul formațiunii tumorale. La distanță de periferia formațiunii s-a recoltat prin excizie un fragment de mucoasă (martorul din țesut sănătos).

Ambele probe (tumoră și martor) au fost plasate în recipiente diferite, fără adăugare de formol, și păstrate în congelator la -80°C până la momentul prelucrării în laboratorul de stres oxidativ al catedrei de Fiziologie.

Din cele două probe de țesut s-au efectuat următoarele determinări: proteina carbonilată (PC), capacitatea de donori de hidrogen (DH), malondialdehida liberă (MDA) și peroxizii lipidici (PL).

Toate aceste determinări au fost efectuate în cadrul laboratorului de stres oxidativ al catedrei de Fiziologie.

Metodele utilizate pentru determinarea celor patru parametri din omogenatele tisulare sunt expuse pe larg în cadrul capitolului 5.

2. Rezultate și discuții:

Peroxidarea lipidelor și proteinelor este la un nivel mai ridicat în țesutul tumoral laringian comparativ cu țesutul adiacent liber de tumoră, diferența nefiind însă semnificativă statistic.

Capacitatea antioxidantă totală la nivelul țesutului tumoral laringian este semnificativ crescută comparativ cu țesutul martor.

În stadiile precoce (1 și 2) se constată o diferență semnificativă statistic a valorilor produșilor de peroxidare lipidică determinați din probele de țesut tumoral, comparativ cu probele martor, valorile fiind mai mari la nivelul țesuturilor tumorale.

În stadiile avansate (3 și 4) valorile produșilor de peroxidare lipidică din țesutul martor tind să egaleze și chiar să depășească valorile obținute din țesutul tumoral, în paralel cu o capacitate antioxidantă crescută, existând o corelație moderat semnificativă cu *grading*-ul infiltratului inflamator peri-tumoral.

Acest model de evoluție al peroxidării lipidice și al capacității antioxidante la nivel tumoral confirmă datele publicate și de alți autori care au demonstrat niveluri scăzute ale peroxidării lipidice în stadiile tumorale avansate (3 și 4).

Diminuarea semnificativă a peroxidării lipidice în stadiile avansate tumorale, în combinație cu o capacitate antioxidantă totală crescută, ar facilita proliferarea celulară tumorală, conferind celulelor tumorale un avantaj selectiv de creștere comparativ cu celulele țesuturilor normale adiacente.

Practic, putem presupune că celulele tumorale se adaptează condițiilor metabolice speciale generate de stresul oxidativ și folosesc capacitatea antioxidantă marcată ca pe un mecanism protectiv prin care peroxidarea lipidică și proteică este diminuată semnificativ în stadiile avansate tumorale, prin aceasta facilitând invazia și progresia leziunilor canceroase.

CAPITOLUL 5

PRODUȘII PEROXIDĂRII LIPIDICE ȘI PROTEICE ȘI CAPACITATEA ANTIOXIDANTĂ TOTALĂ ÎN SERUL PACIENȚILOR CU CANCERE ALE LARINGELUI ȘI HIPOFARINGELUI

1. Materialul și metoda

1.1. Alcătuirea loturilor de studiu

Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 57 de pacienți, comparativ cu un lot martor alcătuit din 30 de subiecți sănătoși.

Criterii de includere în lotul de pacienți: diagnostic histopatologic de carcinom epidermoid cheratinizant sau necheratinizant, documentat prin buletin de examinare histopatologică; localizarea tumorală: laringe și hipofaringe; stadializarea tumorală: 3 și 4; intervenția chirurgicală efectuată în Clinica ORL Cluj-Napoca; absența unor afecțiuni inflamatorii cronice, a diabetului zaharat, precum și a consumului zilnic de droguri conținând substanțe cu potențial anti-oxidant.

Criterii de excludere: chimio/radioterapie efectuată anterior tratamentului chirurgical în scop curativ; alte localizări tumorale; alte rezultate histopatologice, cu excepția carcinomului epidermoid.

Din lotul de pacienți, 54 erau fumători (afirmativ în medie 10-20 de țigări pe zi).

Lotul martor a fost alcătuit din 30 subiecți sănătoși, vârsta medie și repartiția pe sexe fiind apropiate de valorile lotului de pacienți. La acești subiecți s-a urmărit de asemenea dovedirea absenței unor afecțiuni inflamatorii cronice, a diabetului zaharat, precum și a consumului zilnic de droguri conținând substanțe cu potențial anti-oxidant. 26 de pacienți din lotul martor au fost fumători (afirmativ în medie 10-20 de țigări pe zi).

S-a încercat obținerea unui procent relativ apropiat de 100% de fumători în ambele loturi, tocmai pentru a reduce posibilitățile de eroare induse de cumularea acțiunii directe pro-oxidante a expunerii cronice la fumul de țigară.

Protocolul de evaluare clinică și paraclinică a pacienților este expus pe larg în capitolul 6 al tezei.

Examinările probelor bioptice și al pieselor operatorii au fost efectuate la Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca.

Stadializarea tumorală s-a efectuat conform clasificării AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 2002.

1.2. Protocol de recoltare probe

La toți cei 57 de pacienți s-au recoltat câte 10 ml sânge venos în vacuutainere, fără adăugare de anticoagulant. Recoltarea s-a efectuat în ziua premergătoare intervenției chirurgicale, sau dimineața imediat pre-operator. Sângele astfel recoltat a fost transportat imediat la laboratorul de stres oxidativ al catedrei de Fiziologie, unde a fost centrifugat 10 minute la 1000g, la temperatura de 4°C. Serul separat prin procesul de centrifugare a fost congelat la -80°C (proba 1).

A doua probă a fost recoltată de la același pacient la două săptămâni de la efectuarea intervenției chirurgicale, urmându-se același protocol (proba 2).

1.3. Protocol de efectuare a determinărilor parametrilor stresului oxidativ

Din probele de ser 1 și 2 s-au efectuat următoarele determinări: proteina carbonilată (PC), capacitatea de donori de hidrogen (DH), malondialdehida liberă (MDA) și peroxizii lipidici (PL).

Metodele utilizate pentru determinarea celor patru parametri din ser sunt expuse pe larg în cadrul capitolului 6.

Același protocol de recoltare a sângelui și de determinare a celor patru parametri ai stresului oxidativ s-a aplicat și în cazul subiecților sănătoși, la care s-a recoltat doar o singură probă din sânge.

A fost efectuat și un studiu clinic pe lotul de 57 pacienți operați, luându-se în calcul următorii parametri: vârstă, sex, localizarea tumorii (laringe, hipofaringe), rezultatul histopatologic, *grading*-ul de diferențiere, stadializarea pTNM, apariția în evoluția postoperatorie a fistulelor faringo-cutanate.

2. Rezultate și discuții

Valorile produșilor finali ai peroxidării lipidice sunt la niveluri semnificativ crescute în serul pacienților cu cancer ale laringelui și hipofaringelui comparativ cu martorii sănătoși.

Peroxidarea proteinelor prezintă de asemenea valori semnificativ mai mari, fenomen evidențiat în premieră prin acest studiu.

Capacitatea antioxidantă totală este diminuată semnificativ în serul pacienților cu cancer ale laringelui și hipofaringelui comparativ cu martorii sănătoși.

Efectuarea intervenției chirurgicale radicale are drept rezultat o diminuare semnificativă a nivelurilor produșilor finali ai peroxidării lipidice și proteice, asociat cu o creștere semnificativă a capacității antioxidante a serului.

Apariția fistulelor faringo-cutanate în evoluția post-operatorie influențează semnificativ valorile parametrilor stresului oxidativ, prin generarea unei surse suplimentare de dezechilibru între agenții pro-oxidanți și sistemele de protecție anti-oxidante ale organismului.

CAPITOLUL 6

STUDIU EXPERIMENTAL ASUPRA LEZIUNILOR OXIDATIVE PROVOCATE LA NIVELUL LARINGELUI DE EXPUNEREA PRELUNGITĂ LA FUMUL DE ȚIGARĂ

1. Materialul și metoda

1.1. Alcătuirea loturilor

Studiul a fost efectuat în cadrul laboratorului de Fiziologie Experimentală al catedrei de Fiziologie a UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

Animalele de laborator au fost procurate de la Biobaza UMF.

Am inclus în studiu 30 de șobolani rasa Wistar, de sex masculin. În timpul desfășurării studiului animalele au fost păstrate în condiții standard, cu acces liber la hrană și apă. Temperatura camerei de păstrare a animalelor a fost de $23 \pm 2^\circ \text{C}$, cu o umiditate relativă de 45% și un ciclul circadian zi-noapte de 12 ore.

După cinci zile de aclimatizare, animalele au fost împărțite randomizat în trei grupuri, fiecare grup fiind alcătuit din zece animale.

Grupul A a fost constituit din zece șobolani care au fost expuși la fum de țigară pe o perioadă de șase săptămâni. Expunerea s-a realizat într-o cameră de fum special concepută. Am furnizat un număr de patru țigarete *per* animal *per* zi într-un volum de 0,5 metri cubi de aer. Durata expunerii a fost de o oră pe zi. Pentru producerea fumului am utilizat o țigaretă comercială cu filtru, 74 mm, având un conținut de gudroane de 10 mg, respectiv un conținut de nicotină de 0,9 mg.

Grupul B a fost constituit din zece șobolani, care au fost de asemenea expuși la fumul de țigară timp de șase săptămâni, în aceleași condiții ca și animalele din grupul A. În plus, șobolanii din acest grup au primit zilnic o doză din preparatul Selen E-forte. Doza administrată a fost de 0,1 ml/200 mg animal, calea de administrare fiind injectarea subcutană.

Preparatul Selen E-forte este un medicament veterinar utilizat pentru tratamentul și prevenția deficiențelor de vitamina E și seleniu. Compoziția: 1 ml soluție preparat Selen E-forte conține 150 mg l-tocopherol acetat și 0,5 mg seleniu în soluție apoasă stabilizată. Producător: Richter Pharma, C. Richter Gesmbh & Co KG, Wels-Austria.

Grupul C, alcătuit tot din zece șobolani, a servit drept lot martor.

1.2. Protocol de recoltare probe

La încheierea celor șase săptămâni, toate animalele au fost anesteziate, după care s-au recoltat eșantioane de sânge venos de la nivelul sinusului retro-orbitar.

S-au recoltat câte 10 ml de sânge venos în vacuutainere, fără adăugare de anticoagulant. Sângele astfel recoltat a fost transportat imediat la laboratorul de stres oxidativ al catedrei de Fiziologie, unde a fost centrifugat 10 minute la 1000g, la temperatura de 4°C . Serul separat prin procesul de centrifugare s-a congelat la -80°C , probele urmând a fi prelucrate ulterior.

După recoltarea probelor de sânge, s-a efectuat extirparea laringelui. Piesa de laringectomie totală a fost secționată în două jumătăți.

Un hemilaringe a fost plasat în recipiente cu formol și transportat la Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, în vederea efectuării examinărilor histopatologice.

Hemilaringele restant a fost imersat în soluție de ser fiziologic la temperatura de 0°C și transportat în cel mai scurt timp la laboratorul de stres oxidativ al catedrei de Fiziologie.

1.3. Protocol de efectuare a determinărilor parametrilor stresului oxidativ

Țesuturile laringiene au fost procesate imediat, fără depozitare, în vederea evaluării și cuantificării producției locale de specii reactive ale oxigenului (SRO). În acest scop am utilizat ca metodă de determinare chemiluminescența amplificată cu luminol.

Măsurătorile au fost efectuate utilizând un spectrofluorimetru marca Perkin Elmer LS45, în prezența a 0,2 mmol/L luminol. Timpul de expunere a fost cronometrat la 5

minute. Expunerea s-a efectuat în soluție PBS (*Phosphate buffer saline*), având pH-ul de 7,4. Măsurătorile au fost obținute la un interval de cinci secunde, după care s-a aplicat corecția pentru greutatea tisulară. Expimarea rezultatelor s-a efectuat în unități rlu/mg țesut (*relative light units per milligram of tissue*).

Din probele de ser s-au efectuat următoarele determinări: proteina carbonilată (PC), capacitatea de donori de hidrogen (DH), malondialdehida liberă (MDA) și peroxizii lipidici (PL).

Metodele utilizate pentru determinarea celor patru parametri din ser sunt expuse pe larg în cadrul capitolului 7.

2. Rezultate și discuții:

Nivelurile speciilor reactive ale oxigenului (SRO) au fost mai mari la grupul A ($92,3 \pm 24,3$ rIU/mg), comparativ cu lotul martor C ($53,5 \pm 19,8$ rIU/mg), diferențele fiind semnificative statistic ($p = 0,001$).

Nivelurile SRO la grupul B ($64,7 \pm 21,8$ rIU/mg) au fost mai mici comparativ cu nivelurile obținute la grupul A ($92,3 \pm 24,3$ rIU/mg), diferența fiind de asemenea semnificativă statistic ($p = 0,01$). Comparativ cu lotul martor, valorile au fost cu puțin mai mari, fără a avea însă semnificație statistică. Aceste date sugerează că administrarea combinației de vitamina E și seleniu ar putea avea un rol protector față de generarea SRO la nivelul țesuturilor laringiene ale animalelor de laborator sub acțiunea expunerii la fumul de țigară.

Timpu relativ scurt de expunere (de doar șase săptămâni) nu permite și apariția leziunilor histopatologice pre-neoplazice și/sau neoplazice în laringele recoltate de la animalele de laborator

Determinarea parametrilor stresului oxidativ în serul animalelor de laborator expuse la fum de țigară relevă de asemenea un *pattern* oxidativ caracteristic, cu augmentarea semnificativă a proceselor de peroxidare lipidică și proteică, asociat cu o capacitate antioxidantă totală mai ridicată, probabil ca și răspuns al organismului la generarea crescută de SRO.

CAPITOLUL 7

CONCLUZII FINALE

1. Cancerul laringian și hipofaringian reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii neoplazice ale specialității noastre.
2. Așa cum rezultă din toate studiile epidemiologice efectuate la nivel mondial, fumatul rămâne principalul factor de risc implicat în apariția acestui tip de cancer.
3. Studiul nostru confirmă faptul că expunerea cronică la fum de țigară este asociată cu o hiperproducție de specii reactive ale oxigenului la nivelul țesuturilor laringiene ale animalelor de laborator.
4. Un aport suplimentar de vitamina E și seleniu determină reducerea semnificativă a generării de SRO la nivelul țesuturilor laringiene.
5. Utilizarea combinată a acestor două substanțe cu importante proprietăți antioxidante ar oferi un efect protectiv țesuturilor laringiene față de leziunile oxidative induse de producția exagerată de SRO sub acțiunea expunerii cronice la fumul de țigară.
6. Extrapolarea acestor rezultate la specia umană necesită studii epidemiologice ulterioare care să confirme acest potențial benefic.

7. Determinarea parametrilor stresului oxidativ în serul animalelor de laborator expuse la fum de țigară relevă de asemenea un *pattern* oxidativ caracteristic, cu augmentarea semnificativă a proceselor de peroxidare lipidică și proteică, asociat cu o capacitate antioxidantă totală mai ridicată, probabil ca și răspuns al organismului la generarea crescută de SRO.
8. Aceste date confirmă faptul că expunerea la fumul de țigară este un factor important de generare a unui dezechilibru între producția de specii reactive ale oxigenului și activitatea sistemelor protectoare antioxidante, consecința fiind apariția leziunilor de tip oxidativ.
9. Pacienții cu carcinoame epidermoide ale laringelui și hipofaringelui prezintă un *pattern* oxidativ caracteristic atât la nivel tisular cât și la nivelul serului.
10. Peroxidarea lipidelor și proteinelor este la un nivel mai ridicat în țesutul tumoral laringian comparativ cu țesutul adiacent liber de tumoră, diferența nefiind însă semnificativă statistic.
11. Capacitatea antioxidantă totală la nivelul țesutului tumoral laringian este semnificativ crescută comparativ cu țesutul martor.
12. În stadiile precoce (1 și 2) se constată o diferență semnificativă statistic a valorilor produșilor de peroxidare lipidică determinați din probele de țesut tumoral, comparativ cu probele martor, valorile fiind mai mari la nivelul țesuturilor tumorale.
13. În stadiile avansate (3 și 4) valorile produșilor de peroxidare lipidică din țesutul martor tind să egaleze și chiar să depășească valorile obținute din țesutul tumoral, în paralel cu o capacitate antioxidantă crescută, existând o corelație moderat semnificativă cu *grading*-ul infiltratului inflamator peri-tumoral.
14. Acest model de evoluție al peroxidării lipidice și al capacității antioxidante la nivel tumoral confirmă datele publicate și de alți autori care au demonstrat niveluri scăzute ale peroxidării lipidice în stadiile tumorale avansate (3 și 4).
15. Valorile produșilor finali ai peroxidării lipidice sunt la niveluri semnificativ crescute în serul pacienților cu cancer ale laringelui și hipofaringelui comparativ cu martorii sănătoși.
16. Peroxidarea proteinelor prezintă de asemenea valori semnificativ mai mari, fenomen evidențiat în premieră prin acest studiu.
17. Capacitatea antioxidantă totală este diminuată semnificativ în serul pacienților cu cancer ale laringelui și hipofaringelui comparativ cu martorii sănătoși.
18. Datele obținute confirmă un *pattern* tipic oxidativ la pacienții cu carcinom laringian și hipofaringian (producție mărită de SRO ilustrată prin valorile crescute ale produșilor peroxidării lipidice și proteice, asociat cu o diminuare a capacității antioxidante totale).
19. Efectuarea intervenției chirurgicale radicale are drept rezultat o diminuare semnificativă a nivelurilor produșilor finali ai peroxidării lipidice și proteice, asociat cu o creștere semnificativă a capacității antioxidante a serului.
20. Datele obținute susțin ideea conform căreia stresul oxidativ joacă un rol important în carcinogeneza laringiană și hipofaringiană.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE:

Nume și prenume: **POP SEPTIMIU SEVER**

Adresa: Cluj-Napoca, str. Nicolae Pascaly, nr.9, ap16, cod 400431

Data și locul nașterii: 15.03.1968, Dej, jud. Cluj

Părinții: Titus și Măriuca

Starea civilă: căsătorit

Copii: nu

Cetățenie: română

Telefon: 004-0740-157696

E-mail: sevapop@yahoo.ca

STUDII:

1978-1979: Școala Generală Tîrlișua, Jud. Bistrița-Năsăud

1979-1982: Școala Generală nr.1 Dej, jud. Cluj

1982-1986: Liceul "Andrei Mureșanu" Dej, jud. Cluj

Diploma de bacalaureat: seria D nr. 126568, nr.15/01.07.1986

1987-1993: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, jud. Cluj

Diploma de absolvire seria K nr.89, nr. 388/23.09.1993

FORMARE PROFESIONALĂ:

1995-2000: medic rezident ORL

2000: medic specialist ORL

2002: doctorand UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Conducător științific: Prof. Dr. Ermil Tomescu

2002: competență în chirurgie endoscopică ORL

2004: medic primar ORL

Participare la cursuri, stagii de perfecționare:

DATA	ORAȘ	INSTITUȚIE	DOMENIU DE SPECIALIZARE	ÎNDRUMĂTOR
Martie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie cervico-facială	Dr. D. Manu
Aprilie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie plastică și funcțională	Prof. Dr. M. Cosgarea
Iunie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica Chirurgie II	Microchirurgie	Prof. Dr. C. Ciuce

Mai-Iunie 2001	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgia otitelor	Prof. Dr. E. Tomescu
Noiembrie 2001	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie funcțională endoscopică endonazală	Prof. Dr. M. Cosgarea
Martie- Aprilie 2002	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Microchirurgie endo-laringiană	Prof. Dr. M. Cosgarea
Martie 2003	Debrecen, Ungaria	Clinica ORL	Microchirurgia urechii	Prof. Dr. I. Sziklai
Iunie 2003	București, Romania	Societatea de Neurologie din Romania	Compensarea tulburărilor vertiginoase prin medicație și reeducare vestibulară	Dr. M. Toupet, C.E.F.O.N. Paris
Martie 2004	Tuebingen Germania	Universitätsklinikum Tuebingen Klinik Fur HNO-Heilkunde	Head and neck surgery Ear microsurgery	Prof. Dr. H.P.Zenner
Martie 2004	Wurzburg, Germania	Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke der Universität Wurzburg	Ear microsurgery	Prof. Dr. J. Helms
Noiembrie 2004	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie endoscopică ORL	Prof. Dr. M. Cosgarea
Aprilie-Mai 2005	Wilrijk, Antwerp, Belgia	AZ Sint-Augustinus Hospital	Ear microsurgery	Prof. Dr. F. E. Offeciers
Mai 2005	Erlangen, Germania	Universitätsklinikum Erlangen Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke	Endoscopic surgery of the paranasal sinuses Microscopical laser surgery of the larynx Ear microsurgery	Prof. Dr. H. Iro
Iunie 2007	Liege, Belgia	Centre Hospitalier Universitaire de Liege Service d'Oto-rhino-laryngologie	O.R.L. Prelevare de organe Corti de la șoricei nou-născuți în vederea obținerii de culturi de celule din epiteliile senzoriale ale urechii interne	Prof. Dr. Philippe Lefebvre
Noiembrie 2007	Bremen, Germania	DIAKO HNO-Klinik und plastische Gesichtschirurgie	Ear microsurgery	Prof. Dr. E. Di Martino

Participare la congrese, conferințe, simpozioane:

1. Congresul Național ORL – Oradea, octombrie 1998
2. Simpozionul omagial organizat cu ocazia aniversării a 80 de ani de existență a Spitalului Militar din Cluj – Spitalul Militar Cluj, septembrie 1999
3. Conferința Națională ORL – Constanța, septembrie 2000

4. Congresul Național ORL – Craiova, septembrie 2002
5. Conferința Națională ORL cu participare internațională – Cluj Napoca, iulie 2003
6. 5th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery - Rhodos, Hellas, septembrie 2004
7. Simpozionul cu participare internațională: Progrese în patologia rinosinusală – Cluj, noiembrie 2004
8. Congresul Societății Germane de ORL – Erfurt, Germania, mai 2005
9. Conferința Națională ORL – București, iunie 2005
10. Simpozionul cu participare internațională: Progrese în patologia rinosinusală – Cluj, noiembrie 2005
11. Simpozionul cu participare internațională: Progrese în otologie – Cluj, martie 2006
12. The XXXVIth Conventus Societas ORL Latina – Bucharest, 26-29 april 2006
13. Congresul Național ORL – Timișoara, 3-6 mai 2006
14. 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery – Vienna, Austria, iulie 2007
15. Congresul Societății Germane de ORL – Bonn, Germania, mai 2008
16. Conferința Națională ORL – Timișoara, iunie 2008

ACTIVITATE PROFESIONALĂ:

1994-1995: medic stagiar, Spitalul Clinic Județean, Cluj-Napoca, jud. Cluj

1995-2000: medic rezident ORL, Clinica ORL, Cluj-Napoca

2000-2002: medic specialist ORL, Spitalul Penitenciar Dej, jud. Cluj

2002-2004: medic specialist ORL, Clinica ORL, Cluj-Napoca

2004- : medic primar ORL, Clinica ORL, Cluj-Napoca

2002-2008: asistent universitar, Catedra ORL, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

2008- : șef de lucrări, Catedra ORL, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ:

Cărți/capitole publicate cu destinație universitară:

Autor 2 capitole :

Caiet de lucrări practice în ORL, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca 2005, ISBN 973-693-137

Capitolul 1 : Noțiuni generale de examinare în ORL pag. 5-7

Capitolul 2: Rinologie pag. 7-21

Lucrări publicate in extenso în țară:

1.	Endoscopic sinus surgery in infants - M. Cosgarea, Alma Maniu, Magdalena Dincă, S. Pop, Violeta Necula	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol I, nr. 1-2, pag. 15-18	2003
2.	Le papillome inverse des fosses nasales: etude retrospective – M. Cosgarea, Alma Maniu, S. Pop, Magdalena Dincă, E. Tomescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr.1-2, pag. 3-6	2004

3.	ORLearn, mediu hypertext de pregătire universitară și postuniversitară în ORL – D. Rădeanu, S. Pop , M. Cosgarea	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 44-46	2004
4.	Lamboul deltopectoral în reconstrucția cervicală - S. Albu, Magdalena Dincă, S. Pop , Alma Maniu, Lăcrămioara Mesaros, A. Cozlean.	Revista Română de ORL, vol. XXVI; nr. 4, pag. 256 – 259	2004
5.	Lamboul muscular din temporal în reconstrucția facială – S. Albu, E. Tomescu, D. Rădeanu, S. Pop , Z. Mexca, Lăcrămioara Mesaros, Alma Maniu	Revista Română de ORL, vol. XXVII, nr. 1, pag. 337-340	2005
6.	Rinofima – prezentare de caz – S. Pop , M. Cosgarea, Elena Mociofan, Elena Ilieș	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. II, nr. 1-2, pag. 11-13	2005
7.	Lamboul inferior din trapez în insulă – S. Albu, E. Tomescu, S. Pop , B.B.C. Niculescu, Lăcrămioara Mesaros, D. Rădeanu, Ș. Revesz	Revista Română de ORL, vol. XXVII, nr. 2, pag. 353-356	2005
8.	Tumoră neuroectodermală primitivă periferică cu localizare în glanda parotidă – S. Pop , M. Cosgarea, D. Rădeanu, Bianca Niculescu, Magda Petrescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. II, nr. 3-4, pag. 33-37	2005
9.	The concept in the management of oropharyngeal cancer in the ENT Department from Cluj-Napoca – M. Cosgarea, C. Iencica, S. Pop , Magdalena Dincă, Alma Maniu, Violeta Necula, E. Tomescu, Mariana Terheș, D. Rădeanu, Anamaria Gocea, Magda Petrescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 1-2, pag. 5-11	2006
10.	Boala Madelung – S. Pop , M. Cosgarea, Adriana Iosif, Cristina Uzun	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 1-2, pag. 32-35	2006
11.	Stresul oxidativ și implicațiile sale în carcinogeneză – S. Pop	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 25-31	2007
12.	Metodologia recoltării și cultivării in vitro a epitelilor neurosenzoriale ale urechii interne la șoareci – Alma Maniu, M. Cosgarea, Maria Perde, Violeta Necula, S. Pop , Magdalena Chirilă, D. Rădeanu, S. Toader	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 5-10	2007
13.	Reconstrucția nazală după un carcinom spinocelular de piramidă nazală – prezentare de caz – Elena-Doina Mociofan, M. Cosgarea, S. Pop	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 63-69	2007
14.	The effects of a combination of selenium and vitamin E on cigarette smoke-induced lesions mediated by reactive oxygen species in the rat's larynx – S. Pop , Adriana Mureșan, M. Cosgarea, E. Tomescu, Doina Daicovicu	Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca, vol 65(1), pag. 65-70	2008

Lucrări publicate în rezumat în țară:

1.	Rezultatele hemilaringectomiei de salvare după eșecul radioterapiei - D. Manu, S. Pop , Doina Aleca, Dana Tătaru, Mariana Terheș.	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
2.	Stadiul actual al metodelor de reconstrucție faringo-esofagiană utilizate în Clinica ORL Cluj-Napoca - D. Manu, C. Ciuce, S. Pop , Doina Aleca, Dana Tătaru.	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
3.	Rezultatele utilizării lambourilor musculo-cutanate în chirurgia peri-buco-faringiană - D. Manu, S. Pop .	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
4.	Experiența noastră cu lambourile musculo-cutanate din marele pectoral în reconstrucția faringo-laringiană - D. Manu, S. Pop .	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999

1.	Invasia laringo-traheală în cancerul tiroidian – D. Manu, S. Pop , A. Agache, S. Terheș, V. Popescu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Constanța, 27-29 septembrie 2000 Abstract book	2000
2.	Restabilirea filierei digestive după faringo-laringectomie circulară extinsă – D. Manu, S. Pop , A. Agache, S. Terheș, V. Popescu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Constanța, 27-29 septembrie 2000 Abstract book	2000
3.	Factori prognostici în chirurgia endoscopică nazală – M. Cosgarea, Magdalena Dincă, S. Pop , Violeta Iordăchescu, Monica Iștovan, Alma Maniu, Olivia Dancia, Elena Chira	AL XXX-lea CONGRES NAȚIONAL ORL – Craiova, 18-21 septembrie 2002 Abstract book	2002
4.	Modalități de reconstrucție în chirurgia rinosinusală – M. Cosgarea, Magdalena Dincă, S. Pop , Violeta Iordăchescu, Olivia Dancia, Elena Chira	AL XXX-lea CONGRES NAȚIONAL ORL – Craiova, 18-21 septembrie 2002 Abstract book	2002
5.	Fibromul nazofaringian cu extensie infratemporală - M. Cosgarea, C. Iencica, Magdalena Dincă, S. Pop , Ș. Florian	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol I, nr. 1-2 CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Cluj-Napoca, 9-12 iulie 2003	2003
6.	Microlaringoscopia în paraliziile recurențiale - M. Cosgarea, Magdalena Dincă, Violeta Necula, S. Pop , Rodica Mureșan, Alma Maniu, C. Iencica, S. Albu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005 Abstract book	2005
7.	Complicațiile orbitare în chirurgia endoscopică nazală - M. Cosgarea, S. Albu, Violeta Necula,	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005	2005

	S. Pop , Alma Maniu, Magdalena Dincă, C. Iencica, Rodica Mureșan, E. Tomescu.	Abstract book	
8.	Chirurgia colesteatomului în Clinica ORL Cluj-Napoca - Alma Maniu, M. Cosgarea, E. Tomescu, S. Albu, S. Pop .	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005 Abstract book	2005
9.	Endoscopic surgery of posterior sinuses – The experience of ENT Clinic Cluj-Napoca - M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula.	XXXVI CONVENTUS ORL LATINA – București, 26-29 aprilie 2006 Abstract book	2006
10.	Reconstrucția facială după un carcinom spinocelular de piramidă nazală – prezentare de caz - Elena Mociofan, M. Cosgarea, S. Pop , Adriana Iosif.	XXXVI CONVENTUS ORL LATINA – București, 26-29 aprilie 2006 Abstract book	2006
11.	Corelații clinico-imagistice în patologia rinosinusală - M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, Violeta Necula, Magdalena Chirilă, S. Pop .	AL XXXI-LEA CONGRES NAȚIONAL DE OTORINOLARINGOLOGIE ȘI CHIRURGIE CERVICO-FACIALĂ – Timișoara, 3-6 mai 2006 Abstract book	2006
12.	Procedee reconstructive în cancerul de buză – experiența noastră - S. Pop , M. Cosgarea, Elena Mociofan.	AL XXXI-LEA CONGRES NAȚIONAL DE OTORINOLARINGOLOGIE ȘI CHIRURGIE CERVICO-FACIALĂ – Timișoara, 3-6 mai 2006 Abstract book	2006
13.	Metodologia recoltării și cultivării in vitro a epiteliiilor neurosenzoriale ale urechii interne la șoareci – Alma Maniu, M. Cosgarea, Maria Perde, Violeta Necula, S. Pop , Magdalena Chirilă, D. Rădeanu, S. Toader, Anca Pop	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL - Timișoara, 4-7 iunie 2008 Abstract book	2008
14.	Malformațiile urechii externe – S. Pop , M. Cosgarea, M. Pop, Denisa Secașiu, Camelia Gherman.	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL - Timișoara, 4-7 iunie 2008 Abstract book	2008

Lucrări publicate în rezumat în străinătate:

1.	Reconstruction of facial defects – our experience - S. Pop , M. Cosgarea, Anamaria Gocea, Elena Mociofan, A. Revesz.	5 th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery Rodos-Kos Hellas September 11-16 2004 Abstract Book	2004
2.	Transsphenoidal endoscopic approach for hypophyseal adenomas - M. Cosgarea, Ș Florian, Mariana Terheș, Magdalena Dincă, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula.	Osterreichisher HNO Congress, Linz 22-25 september 2004 Otorhinolaryngologia Nova 2002-03;12:225-261	2004
3.	Choanal atresia – M. Cosgarea, C. Iencica, S. Pop , Alma Maniu, Violeta Necula, D. Radeanu	Osterreichisher HNO Congress, Linz 22-25 september 2004 Otorhinolaryngologia Nova 2002-03;12:225-261	2004

4.	Ein primitiver neuroektodermaler periphertumor in der rechten Ohrspeicheldrüse - S.Pop , M. Cosgarea.	HNO Informationen Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie 2 april 2005 ISSN 0344-9319	2005
5.	Choanal imperforation – a retrospective study – M. Cosgarea, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula, Magdalena Chirila, D. Radeanu	77. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 24-28 may 2006, Mannheim www.egms.de/pdf/journals/cpo/2006-2/cpo000246.pdf	2006
6.	Surgery for facial skin tumoral lesions - M. Cosgarea, S. Pop , C. Iencica, Magda Chirila, Violeta Necula, Alma Maniu	78. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, München, 16-20 may 2007 www.egms.de/en/meetings/hnod2007/07hnod487.shtml	2007
7.	Cholesteatoma management in Cluj ENT Department - M. Cosgarea, Alma Maniu, Violeta Necula, Magdalena Dincă, S. Pop .	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
8.	Cochlear implantation: a 3-years experience in the ENT Clinic Cluj-Napoca, Romania - M. Cosgarea, Violeta Necula, Alma Maniu, S. Pop , Magdalena Chirilă	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
9.	Lip reconstruction following lip cancer resection – our experience - S. Pop , M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, Magdalena Chirilă, Violeta Necula	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
10.	Management of oropharyngeal cancer in Cluj-Napoca ENT Department – M. Cosgarea, C. Iencica, Magdalena Chirila, S. Pop , Violeta necula, Alma Maniu	79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, 30 april – 4 may 2008 Abstract book www.egms.de/en/meetings/hnod2008/08hnod479.shtml	2008
11.	Madelung disease – case reports – S. Pop , M. Cosgarea	79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, 30 april – 4 may 2008 Abstract book www.egms.de/en/meetings/hnod2008/08hnod139.shtml	2008

Invited lectures – la cursuri postuniversitare:

UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 08.11-18.11.2004	Chirurgia endoscopică în ORL	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 14.03-25.03.2005	Chirurgia surdității	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 13.03-24.03.2006	Chirurgia surdității	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 12.03-23.03.2007	Chirurgia surdității	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 26.03-05.04.2007	Chirurgie plastică	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca, 22.10-02.11.2007	Chirurgie endoscopică rino- sinusală	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca 17.03 – 28.03. 2008	Chirurgia surdității	Curs postuniversitar
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Catedra ORL	Cluj-Napoca 07.04 – 18.04.2008	Curs de microchirurgie endolaringiană	Curs postuniversitar

Membru în societăți științifice :

- Societatea Română de O.R.L.
- Societatea Română de Chirurgie Endoscopică Rinosinusală

Proiecte de cercetare (granturi):

- membru în colectivul de cercetare al proiectului intitulat “Studiul regenerării celulelor epiteliale senzoriale din urechea internă prin culturi celulare prelevate de la animale” – Grant nr 183/2006 CEEX

Limbi străine:

- engleză: avansat
- franceză: mediu

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY „IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ-NAPOCA

PhD THESIS

OXIDATIVE STRESS IN LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCERS

SUMMARY

POP T. SEPTIMIU SEVER

SCIENTIFIC COORDINATOR
PROF. UNIV. DR. ERMIL TOMESCU

2008

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, carcinogenesis, larynx, hypopharynx.

The thesis is composed of two parts: a general section and a special section.

1. The general section has two chapters.

The first chapter presents general data regarding oxidative stress, the reactive oxygen species (ROS), their endogenous and exogenous sources, the main antioxidative enzymatic and non-enzymatic systems, the role of ROS in the normal biological processes, the ROS reactions with endogenous macromolecules.

The second chapter presents the state of the knowledge of the ROS implication in carcinogenesis.

2. The special section includes five chapters. The third chapter is the research methodology, chapters four, five and six present the three studies carried out, while chapter seven contains the final conclusions.

CHAPTER 3 RESEARCH METHODOLOGY

Introduction

Laryngeal and hypopharyngeal cancers are among the most frequent ENT malignancies.

All the epidemiological studies carried out worldwide confirm that smoking remains the main risk factor for this type of neoplasms.

It has been demonstrated that a large proportion of the cigarette smoke components have an oxidative action, being involved in the triggering and development of specific oxidative injuries. Such injuries, occurring under the action of the reactive oxygen species (ROS), affect lipids, proteins and nucleic acids. The evaluation of these injuries and the role of cigarette smoke in carcinogenesis represent a major research topic nowadays.

The hypothesis that ROS play an important role in carcinogenesis has lately gained support from a large number of studies. It has been demonstrated that the free radicals have the characteristic features of true carcinogens. In the initiation of the cancerous process ROS may act directly through the injury caused to the nucleic acids, proteins and lipids, or indirectly through the final products resulted from the oxidative metabolism.

Regarding the upper aero-digestive tract cancers, the data in literature are scarce. Laryngeal and hypopharyngeal locations have been studied in the mid 90's at first, while recently a number of studies have been performed attempting to document the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of these neoplasms. The new techniques for assessing oxidative stress have also contributed. The introduction of modern methods allowing, among others, the direct monitoring of free radicals generation (chemiluminescence, fluorimetry, electron spin resonance etc.) will make possible an even more accurate evaluation of the role of ROS in laryngeal and hypopharyngeal carcinogenesis.

Working hypothesis

This study proposed to evaluate the parameters of oxidative stress in patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. To this purpose two prospective, case-control studies were performed:

- determination of oxidative stress at the level of laryngeal tumoral tissues and its correlation with a number of clinical and histopathological parameters;
- determination of the serum oxidative status in these patients.

An experimental study was also performed by which we tried to show that chronic exposure to cigarette smoke determined a hyper-production of ROS at the level of laryngeal tissues. In addition, by the administration of substances documented to be antioxidant, we evaluated their possible protective effects against oxidative lesions induced in the larynx by cigarette smoke.

Practically the hypotheses that constituted the starting point of this research were:

- chronic exposure to cigarette smoke determines a marked increase of ROS at the level of laryngeal tissues
- the ROS hyper-production can trigger specific oxidative injury of the nucleic acids, membrane lipids and proteins
- oxidative lesions, correlated with the modulation of intra- and inter-cellular signaling processes and the enhancement of the action of other carcinogens, contribute to the initialization of local carcinogenetic process
- the assessment of the oxidative status of patients with laryngeal cancer, as well as the parameters of oxidative stress in the tumoral evolution, both at the serum and tissular levels, could provide new evidence regarding their role in laryngeal carcinogenesis.

Statistical analysis

Statistical calculations were performed using Microsoft Excel and SPSS for Windows, 10th ed.

The Student t test was used to compare the means, for the continuous variables, between tumoral and control tissues, study patients and healthy controls, and between the various study subgroups formed. Statistical significance was set at a p value smaller than 0.05.

The differences regarding certain variables (e.g. presence or absence of fistula) obtained for the free radicals between study patients and healthy controls were analyzed using the ANOVA test in the SPSS 10 software. Significance threshold was 0.05 in the case of ANOVA, as well.

These two statistical methods (Student t test and ANOVA) were used because the data obtained followed a “normal” distribution, verified by the Kolmogorov-Smirnov test included in the SPSS 10 software.

The Pearson correlation coefficient was used to analyze linear relations between the variables.

CHAPTER 4

PRODUCTS OF LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION AND THE TOTAL ANTIOXIDATIVE CAPACITY IN THE TUMORAL TISSUES OF PATIENTS WITH LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL NEOPLASMS

1. Material and method

1.1. Selection of patients for the study

The study group included 127 patients.

Criteria for inclusion: documented histopathological diagnosis of epidermoid carcinoma, with or without keratosis; location to the larynx / hypopharynx, surgery performed at the ENT Clinic of Cluj-Napoca.

Criteria for exclusion: chemo / radiotherapy performed prior to surgical treatment; other locations than the larynx/hypopharynx, other histopathological types than epidermoid carcinoma.

The clinical and paraclinical assessment protocol is largely presented in chapter 5.

Bioptic samples harvested during surgery were analyzed in the Morphopathology Laboratory of the Cluj County Emergency Hospital.

Tumoral staging was based on the 2002 AJCC classification (The American Joint Committee on Cancer).

Patients with tumors at all stages were included in the study.

1.2. Tissue sampling protocol

In all the patients, regardless of the type of surgical operation they underwent (total or partial laryngectomy, direct microlaryngoscopy with suspension performed for bioptic or curative purpose – endoscopic chordectomy), two tissue samples were collected: one from the tumour, and the other from tumor-free adjacent mucosa (healthy control tissue).

Both samples (tumor and control) were placed in different containers, without formaline, and kept at -80° C until processed by the oxidative stress laboratory of the Physiology Department.

The following were determined in the two samples: carbonylated protein (CP), hydrogen donor capacity (HD), free malonaldehyde (MDA) and lipid peroxides (LP). All the determinations were performed in the oxidative stress laboratory of the Physiology Department.

The methods used for these four tests are largely presented in chapter 5.

2. Results and discussion

Lipid and protein peroxidation was higher in the laryngeal tumoral tissues than in the healthy adjacent tissue, but without statistically significant differences.

Total antioxidative capacity in the tumoral tissues was significantly increased as compared to control tissues.

In the early tumoral stages (1 and 2) there was a statistically significant difference regarding lipid peroxidation products between tumoral and control tissues, with higher values in the tumoral tissues.

In the advanced stages (3 and 4) lipid peroxidation products in the control tissues tended to rise to the levels in the tumours, in parallel with an increased antioxidative capacity, and a moderately significant correlation was found with the degree of the peritumoral inflammatory infiltration.

This pattern of lipid peroxidation and antioxidative capacity evolution at the tumoral level confirms data in literature, which also indicate lower lipid peroxide levels at more advanced tumoral stages (3,4).

The significant decrease of lipid peroxidation at advanced stages, associated with an increased total antioxidative capacity, would facilitate tumoral cells proliferation, conferring tumoral cells a selective growth advantage over the normal adjacent tissues.

It may be practically assumed that tumoral cells adapt to the special metabolic conditions generated by oxidative stress and use the high antioxidative capacity as a protection mechanism by which lipid and protein peroxidation is significantly reduced at advanced tumoral stages, thus facilitating the invasion and progression of neoplastic injury.

CHAPTER 5

LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION COMPOUNDS AND THE TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY IN THE SERUM OF PATIENTS WITH LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

1. Material and method

1.1 The structure of study groups

The research was carried out on a group of 57 patients, and compared to a control group of 30 healthy subjects.

Criteria for inclusion into study: documented histopathological diagnosis of epidermoid carcinoma, with or without keratosis; location to the larynx / hypopharynx, surgery performed at the ENT Clinic of Cluj-Napoca; the absence of chronic inflammatory diseases, of diabetes mellitus, and of daily drug consume containing anti-oxidant substances.

Criteria for exclusion: chemo / radiotherapy performed prior to surgical treatment; other locations than the larynx/hypopharynx, other histopathological types than epidermoid carcinoma.

In the patients group, 54 were smokers (stating an average of 10-20 cigarettes daily).

The control group was formed of 30 healthy patients, the mean age and the gender distribution being similar to the ones of the patients group. For these subjects, the purpose was also to prove the absence of chronic inflammatory diseases, diabetes mellitus, and of daily consumption of drugs containing anti-oxidant substances. 26 patients from the control group were smokers (an average of 10-20 cigarettes daily).

The percentage of smokers in both groups was aimed as close to 100 as possible, in order to avoid the possible errors caused by the cummulation of direct pro-oxidant action of the chronic exposure to cigarette smoke.

The clinical and paraclinical evaluation protocol is described in chapter 6.

The examination of bioptic and operative samples was performed at the Morphopathology Laboratory of Emergency Clinical Hospital of Cluj Napoca.

Tumor staging was based on the 2002 AJCC classification (American Joint Committee on Cancer).

1.2. Sampling protocol

Blood (10 ml) was harvested from all the 57 patients, in vacutainers, without adding the anticoagulant. Harvesting was scheduled the day before the surgical

intervention, or the morning before the surgery. The blood was transported immediately to the laboratory of oxidative stress of the Physiology Department, where it was centrifuged for 10 minutes at a temperature of 4⁰C. The serum separated by centrifugation was frozen at -80⁰C (test 1).

The second blood test for the same patient was performed two weeks after the surgical intervention, following the same protocol (test 2).

1.3. The protocol for determining the parameters of oxidative stress

From the serum tests 1 and 2, the following determinations were made: carbonilated protein (PC), hydrogen donor capacity (DH), free malone dialdehyde (MDA) and lipid peroxides (PL).

The methods used for determining the four parameters in the serum are described in chapter 6.

The same protocol for blood harvesting and determining the four parameters of oxidative stress was applied to the healthy subjects, from which only one blood sample was collected.

A clinical study was also realized based on the group of 57 patients, considering the following parameters: age, sex, tumor localization (larynx, hypopharynx), histopathological result, differentiation degree, pTNM stage, the appearance of pharyngo-cutaneous fistulas during the postoperative evolution.

2. Results and discussions

The values of the final lipid peroxidation products are at significantly higher levels in the serum of patients with larynx and hypopharynx cancers as compared to the healthy subjects.

Protein peroxidation also shows higher levels, a fact that is for the first time emphasized in this study.

The total antioxidant capacity is significantly diminished in the serum of patients with larynx and hypopharynx cancers compared with healthy subjects.

The radical surgical intervention determines a significant decrease of the final products of protein and lipid peroxidation, associated with a significant increase of the antioxidant capacity of the serum.

The pharyngo-cutaneous fistulas that appear in the postoperative evolution influence significantly the values of oxidative stress parameters, by generating an additional source of imbalance between the pro-oxidant agents and the antioxidant protection systems of the body.

CHAPTER 6

EXPERIMENTAL STUDY OF THE OXIDATIVE DAMAGE IN THE LARYNX INDUCED BY PROLONGED CIGARETTE SMOKE EXPOSURE

1. Material and method

1.1. Group composition

The study was performed within the Laboratory of Experimental Physiology of the Department of Physiology of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

The laboratory animals were provided by the university biological unit.

The study included 30 male Wistar rats. During the study, the animals were kept under standard conditions, with free access to food and water. Room temperature was $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, with 45% relative humidity and a 12 hour day-night circadian cycle.

After five days of acclimatization, the animals were randomized into three groups, each of them consisting of ten animals.

Group A consisted of ten rats exposed to cigarette smoke for a period of six weeks. Exposure was induced in a specially designed smoke chamber. A number of four cigarettes per animal per day was used in a volume of 0.5 cubic meters of air. The duration of exposure was one hour per day. For the production of smoke, we used a commercially available filter cigarette, 74 mm long, with 10 mg tar content, 0.9 mg nicotine content, respectively.

Group B consisted of ten rats, which were also exposed to cigarette smoke for six weeks, under the same conditions as group A animals. In addition, the rats from this group received a daily dose of Selen E-forte preparation. The administered dose was 0.1 ml/200 mg animal, by subcutaneous injection.

The Selen E-forte preparation is a veterinary drug used for the treatment and the prevention of vitamin E and selenium deficiencies. Composition: 1 ml Selen E-forte solution contains 150 mg l-tocopherol acetate and 0.5 mg selenium in stabilized aqueous solution. Manufacturer: Richter Pharma, C. Richter Gesmbh & Co KG, Wels-Austria.

Group C, also including ten rats, was the control group.

1.2. Sampling protocol

At the end of the six weeks, all animals were anesthetized, and venous blood samples were taken from the retro-orbital sinus.

Ten milliliters venous blood were collected in vacutainers, without anticoagulant. The blood samples were immediately taken to the Oxidative Stress Laboratory of the Department of Physiology, where it was centrifuged for 10 minutes at 1000g, at a temperature of 4°C . The serum separated by centrifugation was frozen at -80°C , the samples being subsequently processed.

After blood sampling, the larynx was removed. The total laryngectomy specimen was sectioned into two halves.

One hemilarynx was introduced into containers with formol and transported to the Laboratory of Pathological Anatomy of the Clinical Emergency Hospital Cluj-Napoca, for histopathological examinations.

The other hemilarynx was immersed in physiological serum solution at a temperature of 0°C and transported as soon as possible to the Oxidative Stress Laboratory of the Department of Physiology.

1.3. Protocol for the determination of oxidative stress parameters

Laryngeal tissues were processed immediately, without prior storage, in order to evaluate and quantify the local production of reactive oxygen species (ROS). For this purpose, we used as a determination method luminol-amplified chemiluminescence.

The measurements were performed using a Perkin Elmer LS45 spectrofluorimeter, in the presence of 0.2 mmol/L luminol. The duration of exposure was 5 minutes. Exposure was performed in PBS (phosphate buffer saline) solution, with a pH of 7.4. Measurements were obtained at five-seconds interval, after which correction for tissue weight was applied. The results were expressed in relative light units/mg of tissue.

The following measurements were performed in serum samples: carbonylated protein (CP), hydrogen donor (HD) capacity, free malondialdehyde (MDA) and lipid peroxides (LP).

The methods used for the determination of the four serum parameters are detailed in Chapter 7.

2. Results and discussion:

The levels of reactive oxygen species (ROS) were higher in group A (92.3 ± 24.3 rIU/mg) compared to the control group C (53.5 ± 19.8 rIU/mg), differences being statistically significant ($p=0.001$).

ROS levels in group B (64.7 ± 21.8 rIU/mg) were lower compared to the levels obtained in group A (92.3 ± 24.3 rIU/mg), the difference also being statistically significant ($p=0.01$). Compared to controls, values were slightly higher, without being statistically significant. These data suggest that the combined administration of vitamin E and selenium might have a protective effect against ROS generation in the laryngeal tissues of laboratory animals under the action of cigarette smoke exposure.

The relatively short exposure duration (only six weeks) did not allow the appearance of pre-neoplastic and/or neoplastic histopathological lesions in the larynx harvested from laboratory animals.

The determination of oxidative stress parameters in the serum of laboratory animals exposed to cigarette smoke also shows a characteristic oxidative pattern, with a significant increase in lipid and protein peroxidation processes, associated with a higher total antioxidant capacity, probably as a response of the organism to the increased ROS generation.

CHAPTER 7

FINAL CONCLUSIONS

1. Laryngeal and hypopharyngeal cancer is one of the most frequent malignancies of the ENT specialty.
2. As all international epidemiological studies show, smoking remains the main risk factor for the appearance of this type of cancer.
3. Our study confirms the fact that chronic cigarette smoke exposure is associated with an overproduction of reactive oxygen species in the laryngeal tissues of laboratory animals.
4. An additional vitamin E and selenium intake causes a significant reduction in ROS generation in laryngeal tissues.
5. The combined use of these two substances with important antioxidant properties would ensure a protective effect of laryngeal tissues from oxidative damage induced by ROS overproduction under the action of chronic cigarette smoke exposure.
6. The extrapolation of these results to the human species requires further epidemiological studies to confirm this potential benefit.
7. The determination of oxidative stress parameters in the serum of laboratory animals exposed to cigarette smoke also evidences a characteristic oxidative pattern, with a significant increase in lipid and protein peroxidation processes, associated with a higher total antioxidant capacity, probably as a response of the organism to the increased ROS generation.

8. These data confirm the fact that cigarette smoke exposure is an important factor for the generation of an imbalance between the production of reactive oxygen species and the activity of protective antioxidant systems, which results in oxidative type damage.
9. Patients with laryngeal and hypopharyngeal epidermoid carcinomas show a characteristic oxidative pattern both at tissue and serum level.
10. Lipid and protein peroxidation is higher in laryngeal tumor tissues compared to adjacent tumor-free tissues, but the difference is not statistically significant.
11. Total antioxidant capacity in laryngeal tumor tissues is significantly higher than in control tissues.
12. In the early stages (1 and 2), a statistically significant difference in the value of lipid peroxidation products determined in tumor tissue samples is found as compared to control samples, values being higher in tumor tissues.
13. In advanced stages (3 and 4), the values of lipid peroxidation products in control tissues tend to equal and even exceed the values obtained in tumor tissues, in parallel to an increased antioxidant capacity; there is a moderately significant correlation with the grading of the peritumoral inflammatory infiltrate.
14. This pattern of evolution of lipid peroxidation and antioxidant capacity at tumor level confirms the data published by other authors, who have demonstrated low lipid peroxidation levels at advanced tumor stages (3 and 4).
15. The values of the final lipid peroxidation products are significantly higher in the serum of patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer than in healthy controls.
16. Protein peroxidation also shows significantly higher values, a fact evidenced for the first time by this study.
17. Total antioxidant capacity is significantly lower in the serum of patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer than in healthy controls.
18. The data obtained confirm a characteristic oxidative pattern in patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinoma (increased ROS production illustrated by the high values of lipid and protein peroxidation products, associated with a decrease of total antioxidant capacity).
19. Radical surgery results in a significant decrease in the levels of final lipid and protein peroxidation products, associated with a significant increase in serum antioxidant capacity.
20. The data obtained support the idea that oxidative stress plays an important role in laryngeal and hypopharyngeal carcinogenesis.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA:

Name: **POP SEPTIMIU SEVER**

Address: Cluj-Napoca, Nicolae Pascaly street, no 9, ap 16, postal code 400431

Date and birthplace: 15.03.1968, Dej, Cluj county

Parents: Titus and Măriuca

Civil status: married

Children: no

Citizenship: romanian

Phone number: 004-0740-157696

E-mail: sevapop@yahoo.ca

EDUCATION:

1978-1979: Elementary school - Școala Generală Tîrlișua, Bistrița-Năsăud county

1979-1982: Elementary school - Școala Generală nr.1 Dej, Cluj county

1982-1986: High school - “Andrei Mureșanu” College, Dej, Cluj county

1987-1993: „ Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine, Cluj-Napoca

PROFESSIONAL FORMATION:

1995-2000: ENT resident

2000: ENT specialist

2002: PhD student - “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

Supervisor: Prof. Dr. Ermil Tomescu

2002: competence in ENT endoscopic surgery

2004: ENT senior physician

Participation in national and international training courses:

DATE	CITY	ORGANIZER	TITLE	COORDINATOR
Martie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie cervico-facială	Dr. D. Manu
Aprilie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie plastică și funcțională	Prof. Dr. M. Cosgarea
Iunie 1999	Cluj-Napoca, Romania	Clinica Chirurgie II	Microchirurgie	Prof. Dr. C. Ciuce
Mai-Iunie 2001	Cluj-Napoca,	Clinica ORL	Chirurgia otitelor	Prof. Dr. E. Tomescu

	Romania			
Noiembrie 2001	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie funcțională endoscopică endonazală	Prof. Dr. M. Cosgarea
Martie- Aprilie 2002	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Microchirurgie endo-laringiană	Prof. Dr. M. Cosgarea
Martie 2003	Debrecen, Ungaria	Clinica ORL	Microchirurgia urechii	Prof. Dr. I. Sziklai
Iunie 2003	București, Romania	Societatea de Neurologie din Romania	Compensarea tulburărilor vertiginose prin medicație și reeducare vestibulară	Dr. M. Toupet, C.E.F.O.N. Paris
Martie 2004	Tuebingen Germania	Universitätsklinikum Tuebingen Klinik Fur HNO-Heilkunde	Head and neck surgery Ear microsurgery	Prof. Dr. H.P.Zenner
Martie 2004	Wurzburg, Germania	Klinik und Poliklinik fur Hals-Nasen-Ohrenkranke der Universitat Wurzburg	Ear microsurgery	Prof. Dr. J. Helms
Noiembrie 2004	Cluj-Napoca, Romania	Clinica ORL	Chirurgie endoscopică ORL	Prof. Dr. M. Cosgarea
Aprilie-Mai 2005	Wilrijk, Antwerp, Belgia	AZ Sint-Augustinus Hospital	Ear microsurgery	Prof. Dr. F. E. Offeciers
Mai 2005	Erlangen, Germania	Universitätsklinikum Erlangen Klinik fur Hals-Nasen-Ohrenkranke	Endoscopic surgery of the paranasal sinuses Microscopical laser surgery of the larynx Ear microsurgery	Prof. Dr. H. Iro
Iunie 2007	Liege, Belgia	Centre Hospitalier Universitaire de Liege Service d'Oto-rhino-laryngologie	O.R.L. Prelevare de organe Corti de la șoricei nou-născuți în vederea obținerii de culturi de celule din epiteliile senzoriale ale urechii interne	Prof. Dr. Philippe Lefebvre
Noiembrie 2007	Bremen, Germania	DIAKO HNO-Klinik und plastische Gesichtschirurgie	Ear microsurgery	Prof. Dr. E. Di Martino

Participation in congresses, conferences, symposiums:

1. ENT National Congress – Oradea, october 1998
2. National Symposium „80 de ani de existență a Spitalului Militar din Cluj” – Cluj, september 1999
3. ENT National Conference – Constanța, september 2000
4. ENT National Congress – Craiova, september 2002

5. ENT National Conference – Cluj Napoca, july 2003
6. 5th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery - Rhodos, Hellas, september 2004
7. International Symposium „Advances in rhinology” – Cluj, november 2004
8. ENT German Society Congress – Erfurt, Germany, may 2005
9. ENT National Conference – Bucharest, june 2005
10. International Symposium „Advances in rhinology” – Cluj, november 2005
11. International Symposium „Advances in Otology”– Cluj, march 2006
12. The XXXVIth Conventus Societas ORL Latina – Bucharest, 26-29 april 2006
13. ENT National Congress– Timișoara, 3-6th may 2006
14. 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery – Vienna, Austria, july 2007
15. ENT German Society Congress– Bonn, Germany, may 2008
16. ENT Romanian National Conference – Timișoara, june 2008

PROFESSIONAL ACTIVITY:

1995-2000: ENT resident, ENT Clinic Cluj-Napoca
 2000-2002: ENT specialist, Prison Hospital Dej, Cluj county
 2002-2004: ENT specialist, ENT Clinic Cluj-Napoca
 2004- : ENT senior physician, ENT Clinic Cluj-Napoca
 2002-2008: Assistant Professor, ENT Department, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
 2008- : Lecturer, ENT Department, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

SCIENTIFIC ACTIVITY:

Books/chapters with academic destination:

Caiet de lucrări practice în ORL, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca 2005, ISBN 973-693-137
 Chapter 1 : ENT examination pg. 5-7
 Chapter 2: Rhinology pg. 7-21

Papers published in extenso:

1.	Endoscopic sinus surgery in infants - M. Cosgarea, Alma Maniu, Magdalena Dincă, S. Pop , Violeta Necula	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol I, nr. 1-2, pag. 15-18	2003
2.	Le papillome inverse des fosses nasales: etude retrospective – M. Cosgarea, Alma Maniu, S. Pop , Magdalena Dincă, E. Tomescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr.1-2, pag. 3-6	2004
3.	ORLearn, mediu hypertext de pregătire universitară și postuniversitară în ORL – D. Rădeanu, S. Pop , M. Cosgarea	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 44-46	2004

4.	Lamboul deltopectoral în reconstrucția cervicală - S. Albu, Magdalena Dincă, S. Pop , Alma Maniu, Lăcrămioara Mesaros, A. Cozlean.	Revista Română de ORL, vol. XXVI; nr. 4, pag. 256 – 259	2004
5.	Lamboul muscular din temporal în reconstrucția facială – S. Albu, E. Tomescu, D. Rădeanu, S. Pop , Z. Mexca, Lăcrămioara Mesaroș, Alma Maniu	Revista Română de ORL, vol. XXVII, nr. 1, pag. 337-340	2005
6.	Rinofima – prezentare de caz – S. Pop , M. Cosgarea, Elena Mociofan, Elena Ilieș	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. II, nr. 1-2, pag. 11-13	2005
7.	Lamboul inferior din trapez în insulă – S. Albu, E. Tomescu, S. Pop , B.B.C. Niculescu, Lăcrămioara Mesaroș, D. Rădeanu, Ș. Revesz	Revista Română de ORL, vol. XXVII, nr. 2, pag. 353-356	2005
8.	Tumoră neuroectodermală primitivă periferică cu localizare în glanda parotidă – S. Pop , M. Cosgarea, D. Rădeanu, Bianca Niculescu, Magda Petrescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. II, nr. 3-4, pag. 33-37	2005
9.	The concept in the management of oropharyngeal cancer in the ENT Department from Cluj-Napoca – M. Cosgarea, C. Iencica, S. Pop , Magdalena Dincă, Alma Maniu, Violeta Necula, E. Tomescu, Mariana Terheș, D. Rădeanu, Anamaria Gocea, Magda Petrescu	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 1-2, pag. 5-11	2006
10.	Boala Madelung – S. Pop , M. Cosgarea, Adriana Iosif, Cristina Uzun	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 1-2, pag. 32-35	2006
11.	Stresul oxidativ și implicațiile sale în carcinogenază – S. Pop	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 25-31	2007
12.	Metodologia recoltării și cultivării in vitro a epitelilor neurosenzoriale ale urechii interne la șoareci – Alma Maniu, M. Cosgarea, Maria Perde, Violeta Necula, S. Pop , Magdalena Chirilă, D. Rădeanu, S. Toader	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 5-10	2007
13.	Reconstrucția nazală după un carcinom spinocelular de piramidă nazală – prezentare de caz – Elena-Doina Mociofan, M. Cosgarea, S. Pop	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol. I, nr. 3-4, pag. 63-69	2007
14.	The effects of a combination of selenium and vitamin E on cigarette smoke-induced lesions mediated by reactive oxygen species in the rat's larynx – S. Pop , Adriana Mureșan, M. Cosgarea, E. Tomescu, Doina Daicovicu	Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca, vol 65(1), pag. 65-70	2008

Papers published in abstracts:

1.	Rezultatele hemilaringectomiei de salvare după eșecul radioterapiei - D. Manu, S. Pop , Doina Aleca, Dana Tătaru, Mariana Terheș.	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
2.	Stadiul actual al metodelor de reconstrucție faringo-esofagiană utilizate în Clinica ORL Cluj-Napoca - D. Manu, C. Ciuce, S. Pop , Doina Aleca, Dana Tătaru.	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
3.	Rezultatele utilizării lambourilor musculo-cutanate în chirurgia peri-buco-faringiană - D. Manu, S. Pop .	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999
4.	Experiența noastră cu lambourile musculo-cutanate din marea pectoral în reconstrucția faringo-laringiană - D. Manu, S. Pop .	SIMPOZION – 80 DE ANI DE EXISTENȚĂ A SPITALULUI MILITAR CLUJ – Cluj-Napoca, 23-25 septembrie 1999 Abstract book	1999

1.	Invazia laringo-traheală în cancerul tiroidian – D. Manu, S. Pop , A. Agache, S. Terheș, V. Popescu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Constanța, 27-29 septembrie 2000 Abstract book	2000
2.	Restabilirea filierei digestive după faringo-laringectomie circulară extinsă – D. Manu, S. Pop , A. Agache, S. Terheș, V. Popescu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Constanța, 27-29 septembrie 2000 Abstract book	2000
3.	Factori prognostici în chirurgia endoscopică nazală – M. Cosgarea, Magdalena Dincă, S. Pop , Violeta Iordăchescu, Monica Iștovan, Alma Maniu, Olivia Dancia, Elena Chira	AL XXX-lea CONGRES NAȚIONAL ORL – Craiova, 18-21 septembrie 2002 Abstract book	2002
4.	Modalități de reconstrucție în chirurgia rinosinusală – M. Cosgarea, Magdalena Dincă, S. Pop , Violeta Iordăchescu, Olivia Dancia, Elena Chira	AL XXX-lea CONGRES NAȚIONAL ORL – Craiova, 18-21 septembrie 2002 Abstract book	2002
5.	Fibromul nazofaringian cu extensie infratemporală - M. Cosgarea, C. Iencica, Magdalena Dincă, S. Pop , Ș. Florian	Revista Română de Chirurgie Rinosinusală, vol I, nr. 1-2 CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – Cluj-Napoca, 9-12 iulie 2003	2003
6.	Microlaringoscopia în paraliziile recurențiale - M. Cosgarea, Magdalena Dincă, Violeta Necula, S. Pop , Rodica Mureșan, Alma Maniu, C. Iencica, S. Albu	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005 Abstract book	2005
7.	Complicațiile orbitare în chirurgia endoscopică nazală - M. Cosgarea, S. Albu, Violeta Necula, S. Pop , Alma Maniu, Magdalena Dincă, C. Iencica, Rodica Mureșan, E. Tomescu.	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005 Abstract book	2005

8.	Chirurgia colesteatomului în Clinica ORL Cluj-Napoca - Alma Maniu, M. Cosgarea, E. Tomescu, S. Albu, S. Pop .	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL – București, 1-3 iunie 2005 Abstract book	2005
9.	Endoscopic surgery of posterior sinuses – The experience of ENT Clinic Cluj-Napoca - M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula.	XXXVI CONVENTUS ORL LATINA – București, 26-29 aprilie 2006 Abstract book	2006
10.	Reconstrucția facială după un carcinom spinocelular de piramidă nazală – prezentare de caz - Elena Mociofan, M. Cosgarea, S. Pop , Adriana Iosif.	XXXVI CONVENTUS ORL LATINA – București, 26-29 aprilie 2006 Abstract book	2006
11.	Corelații clinico-imagistice în patologia rinosinusală - M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, Violeta Necula, Magdalena Chirilă, S. Pop .	AL XXXI-LEA CONGRES NAȚIONAL DE OTORINOLARINGOLOGIE ȘI CHIRURGIE CERVICO-FACIALĂ – Timișoara, 3-6 mai 2006 Abstract book	2006
12.	Procedee reconstructive în cancerul de buză – experiența noastră - S. Pop , M. Cosgarea, Elena Mociofan.	AL XXXI-LEA CONGRES NAȚIONAL DE OTORINOLARINGOLOGIE ȘI CHIRURGIE CERVICO-FACIALĂ – Timișoara, 3-6 mai 2006 Abstract book	2006
13.	Metodologia recoltării și cultivării in vitro a epitelilor neurosenzoriale ale urechii interne la șoareci – Alma Maniu, M. Cosgarea, Maria Perde, Violeta Necula, S. Pop , Magdalena Chirilă, D. Rădeanu, S. Toader, Anca Pop	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL - Timișoara, 4-7 iunie 2008 Abstract book	2008
14.	Malformațiile urechii externe – S. Pop , M. Cosgarea, M. Pop, Denisa Secașiu, Camelia Gherman.	CONFERINȚA NAȚIONALĂ ORL - Timișoara, 4-7 iunie 2008 Abstract book	2008

Papers published in abstracts abroad:

1.	Reconstruction of facial defects – our experience - S. Pop , M. Cosgarea, Anamaria Gocea, Elena Mociofan, A. Revesz.	5 th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery Rodos-Kos Hellas September 11-16 2004 Abstract Book	2004
2.	Transsphenoidal endoscopic approach for hypophyseal adenomas - M. Cosgarea, Ș Florian, Mariana Terheș, Magdalena Dincă, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula.	Osterreichischer HNO Congress, Linz 22-25 september 2004 Otorhinolaryngologia Nova 2002-03;12:225-261	2004
3.	Choanal atresia – M. Cosgarea, C. Iencica, S. Pop , Alma Maniu, Violeta Necula, D. Radeanu	Osterreichischer HNO Congress, Linz 22-25 september 2004 Otorhinolaryngologia Nova 2002-03;12:225-261	2004

4.	Ein primitiver neuroektodermaler periphertumor in der rechten Ohrspeicheldrüse - S.Pop , M. Cosgarea.	HNO Informationen Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie 2 april 2005 ISSN 0344-9319	2005
5.	Choanal imperforation – a retrospective study – M. Cosgarea, Alma Maniu, S. Pop , Violeta Necula, Magdalena Chirila, D. Radeanu	77. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 24-28 may 2006, Mannheim www.egms.de/pdf/journals/cpo/2006-2/cpo000246.pdf	2006
6.	Surgery for facial skin tumoral lesions - M. Cosgarea, S. Pop , C. Iencica, Magda Chirila, Violeta Necula, Alma Maniu	78. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, München, 16-20 may 2007 www.egms.de/en/meetings/hnod2007/07hnod487.shtml	2007
7.	Cholesteatoma management in Cluj ENT Department - M. Cosgarea, Alma Maniu, Violeta Necula, Magdalena Dincă, S. Pop .	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
8.	Cochlear implantation: a 3-years experience in the ENT Clinic Cluj-Napoca, Romania - M. Cosgarea, Violeta Necula, Alma Maniu, S. Pop , Magdalena Chirilă	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
9.	Lip reconstruction following lip cancer resection – our experience - S. Pop , M. Cosgarea, C. Iencica, Alma Maniu, Magdalena Chirilă, Violeta Necula	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Volume 264 supplement 1 June 2007	2007
10.	Management of oropharyngeal cancer in Cluj-Napoca ENT Department – M. Cosgarea, C. Iencica, Magdalena Chirila, S. Pop , Violeta necula, Alma Maniu	79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, 30 april – 4 may 2008 Abstract book www.egms.de/en/meetings/hnod2008/08hnod479.shtml	2008
11.	Madelung disease – case reports – S. Pop , M. Cosgarea	79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, 30 april – 4 may 2008 Abstract book www.egms.de/en/meetings/hnod2008/08hnod139.shtml	2008

Invited lectures – postgraduate courses:

UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 08.11-18.11.2004	Endoscopic surgery in ENT	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 14.03-25.03.2005	Ear microsurgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 13.03-24.03.2006	Ear microsurgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 12.03-23.03.2007	Ear microsurgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 26.03-05.04.2007	Plastic surgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca, 22.10-02.11.2007	Functional endoscopic rhino- sinusal surgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca 17.03 – 28.03. 2008	Ear microsurgery	Postgraduate course
UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, ENT Department	Cluj-Napoca 07.04 – 18.04.2008	Laryngeal microsurgery	Postgraduate course

PROFESSIONAL AFFILIATIONS:

1. Romanian ENT Society
2. Romanian Endoscopic Rhino-sinusal Surgery Society

RESEARCH PROJECTS (GRANTS):

- Grant no 183/2006 CEEEX – „Study of the inner ear sensory epithelia regeneration through development of hair cell cultures in mammals”– member in the research team

FOREIGN LANGUAGES:

- English: advanced
- French: medium