

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

TUMORILE MALIGNNE DE CĂI BILIARE. FACTORI DE RISC,  
EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC  
TEZĂ DE DOCTORAT  
-REZUMAT-

Doctorand  
Mihalache Florentina

Conducător științific  
Prof. Dr. Monica Acalovschi

CUPRINS

|   |           |
|---|-----------|
| INTRODUCERE.....  | 4         |
| PARTEA TEORETICĂ.....   | 6         |
| <b>CAPITOLUL I. TUMORILE MALIGNNE DE CĂI BILIARE. EPIDEMIOLOGIE .....</b> | <b>7</b>  |
| Introducere.....  | 7         |
| Clasificare.....  | 7         |
| <b>CAPITOLUL II. FACTORI DE RISC PENTRU COLANGIOCARCINOM .....</b>        | <b>9</b>  |
| II.1. Colangita sclerozantă primitivă (CSP) .....                         | 9         |
| II.2. Infestații hepato-biliare parazitare.....                           | 9         |
| II.3. Anomalii congenitale ale căilor biliare .....                       | 10        |
| II.4. Anomalii ale joncțiunii bilio-pancreatice.....                      | 10        |
| II.5. Tumori benigne biliare.....   | 10        |
| II.6. Litiaza biliară intrahepatică și litiaza biliară veziculară .....   | 11        |
| II.7. Expunerea la toxice și medicamente .....                            | 11        |
| II.8. Ciroza și hepatita cronică virală B și C .....                      | 11        |
| II.9. Factorii genetici .....   | 11        |
| II.10. Alți factori predispozanți .....                                   | 12        |
| <b>CAPITOLUL III. DIAGNOSTIC .....</b>                                    | <b>13</b> |
| III.1. Diagnosticul clinic .....  | 13        |
| III.2. Diagnosticul biologic.....   | 13        |
| III.3. Diagnosticul imagistic.....  | 14        |
| III.4. Diagnosticul histopatologic.....                                   | 19        |
| III.5. Stadializarea TNM a colangiocarcinoamelor .....                    | 21        |
| <b>CAPITOLUL IV. TRATAMENT .....</b>                                      | <b>23</b> |
| IV.1. Tratamentul chirurgical .....                                       | 23        |
| IV.2. Tratamentul endoscopic.....   | 27        |
| IV.3. Terapia fotodinamică.....   | 30        |
| IV.4. Tratamentul oncologic .....   | 30        |
| <b>CAPITOLUL V. SUPRAVIEȚUIRE ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC.....</b>           | <b>32</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>CERCETARE PERSONALĂ.....</b>  | <b>33</b>  |
| <b><u>STUDIUL I. EVALUAREA ETIOLOGICĂ ȘI A FACTORILOR DE RISC PENTRU COLANGIOCARCINOAME.....</u></b> | <b>34</b>  |
| <b>I.1 Introducere .....</b>   | <b>34</b>  |
| <b>I.2 Scopul studiului .....</b>  | <b>34</b>  |
| <b>I.3 Material și metodă .....</b>  | <b>34</b>  |
| <b>I.4 Rezultate.....</b>  | <b>35</b>  |
| <b>I.5 Discuții .....</b>  | <b>40</b>  |
| <b>I.6 Concluzii .....</b>   | <b>43</b>  |
| <b><u>STUDIUL II. SUSCEPTIBILITATEA GENETICĂ PENTRU COLANGIOCARCINOAME.....</u></b>                  | <b>44</b>  |
| <b>II.1 Introducere .....</b>  | <b>44</b>  |
| <b>II.2 Scopul studiului .....</b>   | <b>44</b>  |
| <b>II.3 Material și metodă.....</b>  | <b>44</b>  |
| <b>II.4 Rezultate .....</b>  | <b>51</b>  |
| <b>II.5 Discuții .....</b>   | <b>64</b>  |
| <b>II.6 Concluzii .....</b>  | <b>70</b>  |
| <b><u>STUDIUL III. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COLANGIOCARCINOM.....</u></b>          | <b>71</b>  |
| <b>III.1 Introducere .....</b>   | <b>71</b>  |
| <b>III.2 Scopul studiului .....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>III.3 Material și metodă .....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>III.3 Rezultate.....</b>  | <b>73</b>  |
| <b>III.4 Discuții .....</b>  | <b>87</b>  |
| <b>III.5 Concluzii.....</b>  | <b>93</b>  |
| <b><u>STUDIUL IV. EVOLUȚIA ȘI SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR CU COLANGIOCARCINOM.....</u></b>            | <b>94</b>  |
| <b>IV.1 Introducere.....</b>   | <b>94</b>  |
| <b>IV.2 Scopul studiului.....</b>  | <b>94</b>  |
| <b>IV.3 Material și metodă .....</b>   | <b>94</b>  |
| <b>IV.4 Rezultate.....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>IV.5 Discuții.....</b>  | <b>107</b> |
| <b>IV.6 Concluzii.....</b>   | <b>109</b> |
| <b><u>STUDIUL V. CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR CU COLANGIOCARCINOM ....</u></b>                       | <b>110</b> |
| <b>V.1 Introducere .....</b>   | <b>110</b> |
| <b>V.2 Scopul studiului .....</b>  | <b>110</b> |
| <b>V.3 Material și metodă.....</b>   | <b>110</b> |
| <b>V.4 Rezultate .....</b>   | <b>111</b> |
| <b>V.5 Discuții .....</b>  | <b>124</b> |
| <b>V.6 Concluzii .....</b>   | <b>126</b> |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>   | <b>127</b> |
| <b>ANEXE .....</b>   | <b>129</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIE.....</b>   | <b>134</b> |

### **Cuvinte cheie**

colangiocarcinomul, tumori maligne ale căilor biliare, tumora Klatskin, supraviețuire, calitatea vieții, stent biliar, chimioterapie, rezecție curativă, rezecție paliativă

Colangiocarcinoamele (CCA) sunt tumori rare, ce reprezintă 3% din tumorile digestive și 10-15% din tumorile hepatobiliare. Supraviețuirea la 5 ani este foarte redusă; în ciuda diagnosticului mai timpuriu și a metodelor terapeutice noi, în ultimii 20 de ani supraviețuirea a rămas nemodificată. Un studiu recent efectuat în România a arătat că mortalitatea prin cancer primitiv hepatic (hepatocarcinom și colangiocarcinom periferic) a crescut de peste 5 ori în anul 2002 față de 1980.

În partea teoretică este analizat stadiul actual al cunoașterii în domeniul colangiocarcinoamelor și este structurată în cinci capitole: *capitolul 1* se referă la epidemiologia tumorilor maligne de căi biliare, *al doilea capitol* analizează factorii de risc. *Capitolul trei și patru* descriu diagnosticul, tratamentul și supraviețuirea pacienților cu colangiocarcinoame, iar *capitolul cinci* descrie calitatea vieții pacienților diagnosticați cu colangiocarcinoame.

Partea specială este structurată în cinci studii:

**Studiul I:** Evaluarea etiologică și a factorilor de risc pentru colangiocarcinoame

**Introducere:** Etiopatogeneza colangiocarcinomului rămâne neprecizată. Inflamația și staza biliară au cu certitudine un rol important, deoarece ele reprezintă numitorul comun al afecțiunilor mai frecvent asociate cu colangiocarcinomul: colangita sclerozantă primitivă, infecțiile și infestațiile parazitare, colangitele cronice. Dar există și alți factori de risc incriminați în apariția acestor tumori, cum ar fi expunerea la toxice și unele medicamente, obezitatea.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost de a analiza ponderea factorilor de risc de mediu și de teren prezenți la un lot de pacienți diagnosticați cu tumori maligne de căi biliare.

**Material și metodă:** Au fost luați în studiu 157 de pacienți internați în Clinica Medicală 3, Cluj-Napoca, în perioada noiembrie 2005 - noiembrie 2009 și care au fost urmăriți prospectiv. Identificarea factorilor de risc s-a făcut prin anamneză, analize de laborator și imagistice.

**Concluziile acestui studiu:**

1. Raportul bărbați/femei în lotul nostru a fost de 1,3:1; majoritatea pacienților au provenit din mediul urban.
2. Vârsta medie a pacienților cu CCA a fost de 65 ani. Pacienții cu vârste de peste 60 ani au fost semnificativ mai numeroși decât cei cu vârste sub 60 de ani.
3. CCA intrahepatice au apărut la vârstă mai tânără comparativ cu CCA de hil sau distale.
4. Factorii de risc au fost detectabili la un număr mic de pacienți. Dintre aceștia, litiaza biliară, hepatita cronică virală C, diabetul zaharat tip 2, carcinogenii industriali, tutunul și alcoolul s-au asociat semnificativ statistic cu localizarea la nivelul hilului.

## **Studiul II. Susceptibilitatea genetică pentru colangiocarcinoame**

**Introducere:** Rolul factorilor genetici în dezvoltarea CCA nu este încă elucidat. Unele polimorfisme ale genelor care codifică CYP1A2, arilamin N-acetiltransferaza 1 sau 2 sau S-glutation-transferaza omega 1 sau 2 au fost asociate cu apariția CCA. Acestea ar putea influența metabolismul toxicelor din mediu (azbest sau dioxina) și ar contribui astfel la dezvoltarea CCA.

Proteina MRP2/ABCC2 face parte din familia transportorilor ABC (ATP-binding cassette) este exprimată la nivelul membranei apicale a hepatocitelor și colangiocitelor și are un important rol în realizarea clearance-ului toxinelor endogene și exogene biliare. Un studiu recent a constatat că gena ABCC2 varianta c.3972C>T se asociază cu un risc crescut de apariție a CCA.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost identificarea unor polimorfisme ce ar putea fi implicate în apariția CCA.

**Material si metodă:** Au fost incluși în studiu 182 de pacienți și 350 de martori provenind din România și Germania.

Izolarea ADN-ului și genotiparea pentru 21 de polimorfisme cu posibilă implicare în apariția CCA a fost realizată în laboratorul de genetică al Universității Saarland Homburg, Germania, sub îndrumarea Profesorului Frank Lammert.

### **Concluziile studiului:**

1. Starea de heterozigot pentru alela Z a A1AT reprezintă un factor de risc pentru apariția CCA. Acesta se asociază semnificativ statistic cu sexul feminin și cu localizarea extrahepatică a CCA.
2. Alela C a polimorfismului rs401681 genei TERT-CLPTM1L, se asociază semnificativ cu riscul de apariție a CCA. Aceasta se asociază semnificativ statistic cu pacienții de sex feminin diagnosticați cu CCA.
3. Faptul că cele două polimorfisme implicate în apariția CCA s-au întâlnit cu precădere la sexul feminin, sugerează o posibilă implicare a factorului hormonal în această patologie.
4. Sunt necesare în continuare studii pe loturi mai mari de pacienți pentru a confirma aceste rezultate, dar și pentru a clarifica impactul funcțional al polimorfismelor A1AT, TERT în procesul de colangiocarcinogeneză.
5. Studiul de față privind susceptibilitatea genetică reprezintă unul din cele mai ample studii efectuate pe pacienți cu CCA din Europa.

### **STUDIUL III.** Diagnosticul și tratamentul pacienților cu colangiocarcinom

**Introducere:** Colangiocarcinoamele sunt tumori cu o evoluție silențioasă în stadiile inițiale, în majoritatea cazurilor fiind diagnosticate tardiv. Tratamentul acestor tumori poate fi curativ – rezecția chirurgicală, sau paliativ - by-pass chirurgical, inserția endoscopică de proteze, protezare percutană - transhepatică, terapie fotodinamică (PDT) și radio/chimioterapie.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost acela de a evalua stabilirea diagnosticului și tratamentul aplicat lotului nostru de pacienți diagnosticați cu CCA.

**Material și metodă:** Au fost studiați și urmăriți prospectiv 157 de pacienți internați în Clinica Medicală 3 în perioada noiembrie 2005 - noiembrie 2009.

Diagnosticul a fost stabilit în urma unui bilanț clinic, biologic, imagistic și histopatologic.

Tratamentul curativ a constat în rezecție chirurgicală cu scop curativ, adaptată localizării tumorii și asociată sau nu cu chimioterapie sau radioterapie adjuvantă. Tratamentul paliativ a fost chirurgical - adaptat localizării tumorii, endoscopic - prin montarea unei proteze transtumorale, drenaj biliar percutan sau montarea unei proteze percutanate pentru drenaj, chimioterapie paliativă, radioterapie paliativă.

#### **Concluziile studiului:**

1. Dintre simptomele și semnele prezente, inapetența, icterul, pruritul, urinile colorice și scaunele acolice au fost cele care s-au asociat semnificativ statistic cu localizarea tumorii.
2. Pacienții au prezentat în general forme severe de icter, de colestază sau de hepatocitoliză, existând o asociere semnificativă cu localizarea tumorii.
3. Markerul tumoral CA 19-9 a avut valori crescute la un procent semnificativ de pacienți, dar nu a existat o asociere semnificativă cu localizarea tumorii.
4. Diagnosticul histopatologic a arătat că majoritatea CCA au fost adenocarcinoame.
5. Localizarea CCA a fost preponderent la nivel extrahepatic și în special la nivelul hilului.
6. Diagnosticul a fost realizat tardiv, majoritatea pacienților fiind în stadiile III și IV TNM.
7. Doar o mică parte dintre pacienți au beneficiat de tratament chirurgical cu intenție curativă, majoritatea fiind tratați paliativ endoscopic. Protezele de plastic au fost utilizate în majoritatea cazurilor.
8. Tratament oncologic (chimio/radioterapie) s-a realizat la un mic număr de pacienți din lotul nostru.

#### **STUDIUL IV.** Evoluția și supraviețuirea pacienților cu colangiocarcinom

**Introducere:** Colangiocarcinoamele au o evoluție severă și un prognostic rezervat. Datele din literatură arată o supraviețuire medie la 5 ani de 5% care depinde de stadiul și tipul histologic al tumorii.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost de a evalua supraviețuirea pacienților cu CCA, în funcție de factorii epidemiologici, de prezența factorilor de risc/predispozanți, de parametrii biochimici existenți, localizarea tumorii, stadiul TNM al tumorii și de tratamentul aplicat.

**Material și metodă:** Au fost luați în studiu 103 pacienți întrucât s-au acordat șanse egale tuturor pacienților de a beneficia de o perioadă de 2 ani de urmărire.

##### **Concluziile studiului:**

1. Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea între pacienții cu factori de risc asociați și cei fără factori de risc.
2. Severitatea colestazei nu a influențat supraviețuirea pacienților.
3. Pacienții cu transaminaze peste 100 U/l au avut o supraviețuire semnificativ mai redusă decât cei cu valori sub 100 U/l.
4. Prezența unui marker tumoral crescut (CEA sau CA 19-9) s-a asociat cu o supraviețuire scăzută, cu semnificație marginal statistică.
5. Localizarea tumorii nu a influențat semnificativ supraviețuirea pacienților.
6. Stadiul tumorii a avut un rol marginal semnificativ în supraviețuirea pacienților, dar tumorile diagnosticate în stadiul II au avut o supraviețuire la 2 ani semnificativ mai bună față de cele diagnosticate în stadiul IV.
7. Protezele metalice au oferit o supraviețuire semnificativ mai mare față de protezele de plastic.
8. Pacienții cu rezecție paliativă au avut o supraviețuire la 1 an semnificativ mai bună față de pacienții protezați endoscopic.
9. Asocierea chimioterapiei a crescut semnificativ statistic supraviețuirea la 1 an a pacienților cu rezecție chirurgicală paliativă.
10. Valoarea transaminazelor, stadiul tumorii și tipul de proteză au influențat semnificativ supraviețuirea pacienților cu CCA.

#### **STUDIUL V.** Calitatea vieții pacienților cu colangiocarcinom

**Introducere:** Calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer este o problemă intens discutată în ultima perioadă. Se pune tot mai mult accent pe calitatea vieții acestor pacienți, aceasta fiind situată pe primul plan, înaintea supraviețuirii.

**Scopul studiului:** Scopul studiului a fost de a evalua calitatea vieții pacienților diagnosticați cu CCA, în funcție de tipul tumorii și de tratamentul aplicat.

**Material și metodă:** Calitatea vieții pacienților a fost evaluată prin completarea unor chestionare în momentul diagnosticului, la o lună post tratament, apoi la intervale de 3 luni. Chestionarul de calitate a vieții EORTC QLQ - 30 (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QOL questionnaire), chestionar validat pentru România, cuprinde 30 de întrebări care cuantifică starea pacientului: 15 întrebări evaluează funcția emoțională, cognitivă, fizică, socială, precum și activitățile zilnice; 7 întrebări evaluează durerea, fatigabilitatea, grețurile și vărsăturile; 2 întrebări evaluează starea globală de sănătate și calitatea vieții; și 6 întrebări independente ce monitorizează dispneea, pierderea apetitului, insomnia, constipația, diareea și dificultățile financiare.

**Concluziile studiului:**

1. Calitatea vieții pacienților cu CCA a fost ameliorată de tratamentul paliativ endoscopic sau chirurgical.
2. Pacienții cu CCA al hilului (tumori Klatskin) au prezentat o calitate a vieții mai scăzută și simptomele s-au ameliorat mai lent comparativ cu pacienții cu CCA distale.
3. Terapia paliativă endoscopică a permis pacienților o reintegrare mai rapidă în societate, dar evoluția pe întreaga perioadă de urmărire a fost ondulantă, spre deosebire de pacienții operați la care s-a constatat o ameliorare mai lentă, tardivă.
4. Asocierea chimioterapiei a determinat o creștere a statusului global al sănătății, dar unele simptome (grețuri, vărsături, tulburări de tranzit, inapetență, fatigabilitate) au fost mai severe la acești pacienți pe anumite intervale de timp.
5. Studiul de față reprezintă unul dintre cele mai ample studii de supraviețuire și calitate a vieții efectuat pe pacienți cu CCA din Europa.

Studiul de față este cel mai larg studiu din România și unul dintre cele mai ample studii efectuate pe pacienți cu colangiocarcinom din Europa.

Teza cuprinde 216 cote bibliografice din literatura de specialitate recentă.

## CURRICULUM VITAE

**Nume:** MIHALACHE (născută TOMIUC)

**Prenume:** FLORENTINA

Adresa: Str. L. Pasteur, Nr. 40, Bl. R9, Ap.5, Loc. Cluj-Napoca, Jud. Cluj

E-mail: mihalache\_fly@yahoo.com

**Data și locul nașterii:** 1 APRILIE 1979

**Cetățenie:** ROMÂNĂ

**Stare civilă:** CĂSĂTORITĂ, 1 copil

### STUDII

- 1993-1997 Liceul “ Alexandru cel Bun” secția matematică- fizică, Gura Humorului, Jud. Suceava

- 1998-2004 Facultatea de Medicină și Farmacie, “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

- Ianuarie-Decembrie 2005: medic stagiar Clinica Medicală III Cluj-Napoca

- Ianuarie 2006 – Aprilie 2011: medic rezident gastroenterologie Clinica Medicală III Cluj-Napoca

- Noiembrie 2005- Noiembrie 2010: doctorand cu frecvență în cursul Școlii Doctorale

### Specializări și calificări:

- Iunie 2003-curs de prim ajutor, organizat de SMURD Cluj (Serviciul de Urgență , Reanimare și Descarcerare)

- Cursuri de pedagogie, organizate de UMF-Cluj

- Curs de perfecționare postuniversitară în martie 2006, “Urgențe în gastroenterologie” organizat de catedra Medicală III a Facultății de Medicină Cluj-Napoca

- Curs de perfecționare postuniversitară în ianuarie 2008, “Ultrasonografie generală” modul I. UMF Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca

- Curs presimpozion “Curs de Gastroenterologie , Hepatologie și Endoscopie Digestivă “ în cadrul celui de-al XXVI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă Poiana Brașov, Iunie 2006

- Curs presimpozion în cadrul celui de-al XXVIII-lea Simpozion Național cu participare Internațională de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă Sibiu, Iunie 2007

- Curs presimpozion “Actualități în gastroenterologie, hepatologie, endoscopie și oncologie digestivă“ în cadrul celui de-al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj Napoca, Iunie 2009



- Curs presimpozion “ Patologie Oncologică Digestivă” în cadrul celui de-al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova Iunie 2010 Craiova

**Activitate științifică:**

- Prim autor la 4 articole
- 16 lucrări apărute în volume de rezumate naționale și internaționale (7 ca prim autor)
- 5 prezentari orale în cadrul unor congrese naționale
- 3 premii/distincții obținute în cadrul unor congrese naționale și internaționale

**Lucrări elaborate și / sau publicate :**

**Articole (prim autor):**

1. Mihalache F, Tantau M, Seicean A, Acalovschi M. *Diagnostic strategy in bile duct tumors*. Romanian Journal of Hepatology. 2008;4:41
2. Mihalache F, Tantau M, Iancu C, Bodea R, Parau A, Acalovschi M. *Therapeutic Approach To The Malignant Tumors Of The Biliary Tract*. Romanian Journal Of Internal medicine.2010; 48(2):131-140
3. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovschi M. *Survival and Quality of Life of Cholangiocarcinoma Patients: a Prospective Study over a 4 Year Period*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2010;19(3):285-290
4. Mihalache F, Hoblinger A, Grunhage F, Krawczyk M, Gartner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F, Zimmer V. *Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele may confer genetic risk of cholangiocarcinoma*. Alimentary Pharmacology & Therapeutic. 2010 Dec 8. [Epub ahead of print]

**Prezentari orale:**

1. Tomciuc Florentina, Albu Adriana. *Manifestari musculoscheletale in spondilita anchilozantă*. Zilele Universității de Medicină si Farmacie “ Iuliu-Hațieganu”, 2002
2. Tomciuc Florentina, Albu Adriana. *Nefropatia diabetică în diabetul zaharat tip II*” Congresul Național MEDICALIS 2003, Sesiunea de Comunicări Științifice Studentești.
3. Tantau M, Mihalache F, Mosteanu O. *Sapte ani de protezare endoscopica biliopancreatica*. Prezentare orala. Al XXVIII Simpozion National de Gastroenterologie , Endoscopie Digestiva si Hepatologie Perioada: 14-16 iunie 2007 Sibiu.Volum rezumate – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):15.
4. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *Polimorfism al Alpha1 – antitripsinei, un factor de*

*risc în apariția colangiocarcinoamelor*. Prezentare orală - Al XXX-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Craiova. iunie 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 15. June 2010.

5. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *Polimorfism al Alpha1 – antitripsinei, un factor de risc în apariția colangiocarcinoamelor*. Prezentare orală- Zilele UMF Cluj Napoca Nov 2010

**Postere – prim autor:**

1. Mihalache F, Tantau M, Acalovschi M. *Factori de risc, manifestări clinice și paraclinice în colangiocarcinoame. Studiu prospectiv pe un lot de 64 pacienți*. Sesiune poster. Al XXVIII Simpozion National de Gastroenterologie, Endoscopie Digestivă și Hepatologie Perioada: 14-16 iunie 2007 Sibiu. Volum rezumate – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):102.
2. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *Polimorfism al TERT CLPTMIL, asociat cu un risc crescut de apariție a cancerului de căi biliare*. Sesiune poster - Al XXX-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Craiova. iunie 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 116-117. June 2010.
3. Mihalache Florentina, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Mocan Teodora, Tantau Marcel, Acalovschi Monica. *Evoluție și prognostic la pacienții cu colangiocarcinom. Studiu prospectiv pe o perioadă de 4 ani*. Sesiune poster - Al XXX-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Craiova. iunie 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 118-119. June 2010.
4. Mihalache Florentina, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Mocan Teodora, Tantau Marcel, Acalovschi Monica. *Evoluție și prognostic la pacienții cu colangiocarcinom. Studiu prospectiv pe o perioadă de 4 ani*. Sesiune poster – Zilele UMF Cluj Napoca Nov 2010

**Postere – coautor:**

1. Adriana Albu, ML Rusu, Delia Jeican, Laura Poantă, Florentina Tomiuc. *Factori de risc cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetică*, Primul Congres National de Medicina Interna, Targu Mures, aprilie 2004

2. Tantau M, Mihalache F, Mosteanu O, Pop T. *Colecistectomia laparoscopica si litiaza CBP: un studiu prospectiv asupra importantei colangiografiei endoscopice retrograde preoperatorii*. Sesiune poster. Al XXVIII Simpozion National de Gastroenterologie , Endoscopie Digestiva si Hepatologie Perioada: 14-16 iunie 2007 Sibiu. Volum rezumate – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):100.
3. Tantau M, Mosteanu O, Pop TA, Florentina Mihalache, Aurora Tatu, Alina Tantau, Gabriela Mester. *7 years of endoscopic treatment of distal bile duct stricture from chronic pancreatitis*. Endoscopy 2007;39(I) A187
4. Marcel Tantau , Ofelia Mosteanu, Teodora Atena Pop, Florentina Mihalache, Aurora Tatu, Alina Tantau, Gabriela Mester . *7 years of endoscopic treatment of chronic pancreatitis with pancreatic stents*. Pancreatology 2008;8:362
5. Marcin Krawczyk, Frank Grünhage, Florentina Mihalache, Monica Acalovschi and Frank Lammert. The common genetic risk factor for non-alcoholic fatty liver disease does not increase the risk of developing gallstones.. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna , April 2010. Journal of Hepatology Vol. 52, Supplement 1; S369, 2010
6. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus modulates genetic risk of bile duct cancer. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263804)
7. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele confers high genetic risk of cholangiocarcinoma. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263803)
8. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. The common G/C variant in precursor miR-146a in the genetic predisposition to cholangiocarcinoma. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263805)
9. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus modulates genetic risk of

- bile duct cancer. American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA. Hepatology 2010: 52 (S2): A1720 (\* POSTER OF DISTINCTION)
10. Zimmer V, Mihalache E, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele confers genetic risk for extrahepatic cholangiocarcinoma. American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA. Hepatology 2010: 52 (S2): A349 (\* POSTER OF DISTINCTION)

**Participare la manifestări și congrese naționale:**

1. Participare la Simpozionul cu tema “Abordări terapeutice în patologia gastroesofagiană și hepatică”, Cluj Napoca, Martie 2006
2. Participare la Simpozionul cu tema “Ramipril in caridologia și diabetologia preventivă”, Cluj Napoca, Iunie 2006
3. Participare la Al XXVI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Poiana Brașov, Iunie 2006
4. Participare la cel de-al XVI-lea Congres Național de Hepatologie, București, Septembrie 2006
5. Participare la “Simpozionul Cancerul digestiv de la prevenție la terapie”, Tg Mureș, Octombrie 2006
6. Participare la Simpozionul “Sindromul metabolic: de la teorie la practica clinică”, Cluj Napoca, Noiembrie 2006
7. Participare la “ International Symposium on: New Vistas on Gastrointestinal Motility: from Physiology to Therapy“ Septembrie 2007
8. Participare la Al XXVIII-lea Simpozion Național cu participare Internațională de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă Sibiu, Iunie 2007
9. Participare la Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă Iași, Iunie 2008
10. Participare la Simpozionul cu tema “Screeningul cancerului colorectal: între teorie și practică”, Cluj Napoca, Aprilie 2009
11. Participare la Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj Napoca, Iunie 2009
12. Participare la “Workshop Live Endoscopy” Cluj Napoca, Octombrie 2009
13. Participare la Workshop-ul de Enteroscopie Spirală Diagnostică și Terapeutică, Cluj Napoca, Octombrie 2009

14. Participare la Al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova Iunie 2010
15. Participare la “Digestive Endoscopy Workshop and Live Demonstrations” Cluj Napoca, Noiembrie 2010

**Participare la manifestări și congrese internaționale:**

1. Participare la „Jahrestagung der Gastroenterologischen Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saarland” (GARPS) Bad Kreuznach, Germany, Noiembrie 2009
2. Participare la „Saarlandisch Pfälzische Internisten Gesellschaft” (SPIG), Neustadt, Germany, Martie 2010
3. Participare la UEGW, Barcelona, Octombrie 2010

**Burse:**

- Bursa Erasmus 01.11.2009-30.04.2010 la Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg – Germania.

**Premii:**

- Premiul Zentiva pentru cel mai bun poster (*Polimorfism al TERT CLPTMIL, asociat cu un risc crescut de aparitie a cancerului de căi biliare*) prezentat în cadrul celui de-al XXX-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestivă.Craiova, iunie 2010.

- Distincția “Presidential Poster of Distinction” pentru două postere prezentate în cadrul American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA în calitate de coautor

**Limbi străine cunoscute:** limba engleză, limba franceză

**Membru al asociațiilor profesionale:**

- Membră a Colegiului Medicilor din România
- Membră a Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH)

**Experiența acumulată (inclusiv experiența managerială) în alte programe/proiecte naționale/internaționale:**

- Trial terapeutic internațional: OBIS (Efectul terapiei cu otilonium bromidum asupra manifestarilor clinice si calitatii vietii la pacientii cu sindrom de intestin iritabil), în calitate de coinvestigator, în perioada decembrie 2005-decembrie 2007
- Grant LASENDO, nr proiect CEEEX, 3430/2007, în funcție de cercetător, în derulare din decembrie 2007

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

**MALIGNANT TUMOR OF THE BILE DUCTS. RISK FACTORS,  
EVOLUTION AND PROGNOSIS**

PhD Thesis

**-ABSTRACT-**

PhD candidate

**Mihalache Florentina**

Scientific coordinator

**Prof. Dr. Monica Acalovschi**

**CONTENTS**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>OVERVIEW OF THE CURRENT LITERATURE.....</b>                         | <b>6</b>  |
| <b>CHAPTER I. MALIGNANT TUMOR OF THE BILE DUCTS. EPIDEMIOLOGY.....</b> | <b>7</b>  |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Classification .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>CHAPTER II. RISK FACTORS FOR CHOLANGIOCARCINOMA .....</b>           | <b>9</b>  |
| <b>II.1. Primary sclerosing cholangitis (PSC) .....</b>                | <b>9</b>  |
| <b>II.2. Liver flukes.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>II.3. Congenital bile duct anomalies .....</b>                      | <b>10</b> |
| <b>II.4. Abnormal pancreaticobiliary junction .....</b>                | <b>10</b> |
| <b>II.5. Benign tumors of the bile ducts .....</b>                     | <b>10</b> |
| <b>II.6. Gallstones.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>II.7. Toxic and drugs exposure .....</b>                            | <b>11</b> |
| <b>II.8. Viral B and C chronic hepatitis and cirrhosis.....</b>        | <b>11</b> |
| <b>II.9. Genetic factors.....</b>                                      | <b>11</b> |
| <b>II.10. Other factors.....</b>                                       | <b>12</b> |
| <b>CHAPTER III. DIAGNOSIS.....</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>III.1. Clinical diagnosis .....</b>                                 | <b>13</b> |
| <b>III.2. Biological diagnosis.....</b>                                | <b>13</b> |
| <b>III.3. Imaging diagnosis .....</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>III.4. Histopatological diagnosis .....</b>                         | <b>19</b> |
| <b>III.5. TNM staging of cholangiocarcinoma .....</b>                  | <b>21</b> |
| <b>CHAPTER IV. TREATMENT.....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>IV.1. Surgical treatment.....</b>                                   | <b>23</b> |
| <b>IV.2. Endoscopic treatment .....</b>                                | <b>27</b> |
| <b>IV.3. Photodynamic therapy.....</b>                                 | <b>30</b> |
| <b>IV.4. Oncological treatment.....</b>                                | <b>30</b> |
| <b>CHAPTER V. SURVIVAL AND PROGNOSIS FACTORS.....</b>                  | <b>32</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>ORIGINAL RESEARCH. ....</b>   | <b>33</b>  |
| <b><u>STUDY I. ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR CHOLANGIOCARCINOMA</u>.....</b> | <b>34</b>  |
| <b>I.1 Introduction .....</b>  | <b>34</b>  |
| <b>I.2 Aim .....</b>   | <b>34</b>  |
| <b>I.3 Patients and methods.....</b>   | <b>34</b>  |
| <b>I.4 Results .....</b>   | <b>35</b>  |
| <b>I.5 Disscution .....</b>  | <b>40</b>  |
| <b>I.6 Conclusions .....</b>   | <b>43</b>  |
| <b><u>STUDY II. GENETIC SUSCEPTIBILITY FOR CHOLANGIOCARCINOMA</u> .....</b>  | <b>44</b>  |
| <b>II.1 Introduction.....</b>  | <b>44</b>  |
| <b>II.2 Aim.....</b>   | <b>44</b>  |
| <b>II.3 Patients and methods .....</b>                                       | <b>44</b>  |
| <b>II.4 Results.....</b>   | <b>51</b>  |
| <b>II.5 Disscution.....</b>  | <b>64</b>  |
| <b>II.6 Conclusions.....</b>   | <b>70</b>  |
| <b><u>STUDY III. DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR CHOLANGIOCARCINOMA</u></b>      |            |
| <b>PATIENTS .....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>III.1 Introduction .....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>III.2 Aim .....</b>   | <b>71</b>  |
| <b>III.3 Patients and methods.....</b>                                       | <b>71</b>  |
| <b>III.3 Results .....</b>   | <b>73</b>  |
| <b>III.4 Disscution .....</b>  | <b>87</b>  |
| <b>III.5 Conclusions .....</b>   | <b>93</b>  |
| <b><u>STUDY IV. SURVIVAL FOR CHOLANGIOCARCINOMA PATIENTS</u>.....</b>        | <b>94</b>  |
| <b>IV.1 Introduction .....</b>   | <b>94</b>  |
| <b>IV.2 Aim .....</b>  | <b>94</b>  |
| <b>IV.3 Patients and methods .....</b>                                       | <b>94</b>  |
| <b>IV.4 Results .....</b>  | <b>95</b>  |
| <b>IV.5 Disscution .....</b>   | <b>107</b> |
| <b>IV.6 Conclusions .....</b>  | <b>109</b> |
| <b><u>STUDY V. QUALITY OF LIFE FOR CHOLANGIOCARCINOMA PATIENTS</u> .....</b> | <b>110</b> |
| <b>V.1 Introduction .....</b>  | <b>110</b> |
| <b>V.2 Aim.....</b>  | <b>110</b> |
| <b>V.3 Patients and methods.....</b>   | <b>110</b> |
| <b>V.4 Resuts.....</b>   | <b>111</b> |
| <b>V.5 Disscution.....</b>   | <b>124</b> |
| <b>V.6 Conclusions .....</b>   | <b>126</b> |
| <b>GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTION.....</b>                    | <b>127</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>   | <b>129</b> |
| <b>REFERENCES.....</b>   | <b>134</b> |

### **Key words**

cholangiocarcinoma, bile duct tumor, Klatskin tumor, survival, quality of life, biliary stents, adjuvant chemotherapy, curative surgery

Cholangiocarcinomas (CCA) are rare tumors, representing 3% of all digestive tract tumors and 10-15% of all hepatobiliary tumors. Five-year survival is very low; despite of earlier diagnosis and the new therapeutic methods, the survival rate remains unchanged. A recent study performed in Romania showed that the mortality rate from primitive liver cancer (hepatocarcinoma and peripheral cholangiocarcinoma) had a 5-fold increase in 2002 as compared to 1980.

In the theoretical part we reviewed the up-to-date information on cholangiocarcinomas; it is structured in five chapters: *chapter 1* about the epidemiology of malignant bile duct tumors, *the second chapter* analyses the risk factors for these tumors. *Chapters 3 and 4* describe the diagnosis, treatment and survival of cholangiocarcinomas, and *chapter 5* relates about quality of life of patients diagnosed with cholangiocarcinomas.

The special part is structured into five studies:

**First study:** Assessment of etiology and risk factors for cholangiocarcinomas

**Introduction:** The etiopathogenesis of cholangiocarcinomas remains as yet not entirely clear. Inflammation and biliary stasis certainly play an important part, since they are the common denominator of all conditions frequently associated with cholangiocarcinomas: primary sclerosing cholangitis, infections and liver flukes, chronic cholangitis. There are, however, other risk factors considered in the occurrence of these tumors, such as exposure to toxic factors and certain drugs, obesity.

**Aim of the study:** The aim of this study was to analyse the incidence of environmental and individual risk factors in a group of patients diagnosed with malignant bile duct tumors.

**Material and method:** We enrolled 157 patients admitted to the 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Cluj-Napoca, between November 2005 - November 2009 and we studied them prospectively.

We identified the risk factors by taking the medical history and performing laboratory and imaging tests.

**The conclusions of the study:**

1. The sex ratio in our study was M/F 1,3:1; the majority of patients came from an urban setting.
2. The mean age of CCA patients was 65. The patients over the age of 60 were significantly more frequent than those younger.
3. Intrahepatic CCA occurred at younger ages than those located in the hilum or distally.



4. Risk factors were identified in a small number of patients. Of these, biliary lithiasis, chronic C viral hepatitis, type 2 diabetes mellitus, industrial carcinogens, smoking and alcohol had a statistically significant correlation with hilum localisation.

**STUDY no.2.** Genetic susceptibility for cholangiocarcinomas.

**Introduction:** The part genetic factors play in the development of CCA is not yet entirely clear. The polymorphism of genes codifying CYP1A2, 1 or 2 arylamine N-acetyl transferase or omega 1 or 2 glutathione S-transferase were associated with the occurrence of CCA. These may influence the metabolism of environmental toxins (asbestos or dioxine) and therefore lead to the development of CCA.

The MRP2/ABCC2 protein belongs to the ABC transporter family (ATP-binding cassette) and is expressed on the apical membrane of hepatocytes and cholangiocytes, playing an important part in the clearance of biliary endogenous and exogenous toxins. A recent study found that the ABCC2 gene, c.3972C>T variant is associated with increased risk of developing CCA.

**Aim of the study:** The aim of the study was the identification of genetic polymorphisms that may be involved in the occurrence of CCA.

**Material and method:** We enrolled 182 patients and 350 controls from Romania and Germany.

DNA isolation and genotyping for 21 polymorphisms with potential involvement in the CCA development was performed in the genetics laboratory of the Saarland University, Homburg, Germany, under the supervision of Professor Frank Lammert.

**Conclusions of the study:**

1. The heterozygosity for the Z allele of the A1AT gene is a risk factor for the development of CCA. It is significantly correlated with the female patients and the extrahepatic localisation of CCA.
2. The C allele of the rs401681 polymorphism of the TERT-CLPTM1L gene is significantly associated with a higher risk of CCA, especially in female patients.
3. The two polymorphisms involved in the development of CCA were mainly found in female patients, suggesting a possible involvement of hormonal factors in this condition.
4. Further studies on larger groups of patients are needed in order to confirm these results, but also to clarify the functional impact of A1AT, TERT polymorphisms in carcinogenesis.

5. The present study on genetic susceptibility is one of the most extensive studies on CCA patients in Europe.

**STUDY No 3.** Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma patients.

**Introduction:** Cholangiocarcinomas are tumors evolving silently in the initial stages, usually diagnosed at a late stage. The treatment of these tumors can be curative - surgical resection, or palliative - surgical by-pass, endoscopic stent placing, photodynamic therapy (PDT) and radio/chemotherapy.

**Aim of the study:** The aim of the study was to assess the diagnostic process and applied treatment in our group of CCA patients.

**Material and methods:** We enrolled and followed prospectively 157 patients admitted to the 3<sup>rd</sup> Medical Clinic between November 2005 - November 2009.

The diagnosis was reached after a clinical, biological, imaging and histopathologic check-up.

The curative treatment consisted in surgical resection with curative aim adapted to tumor localisation, with or without adjuvant chemotherapy or radiotherapy. The palliative treatment was surgical - adapted to tumor localisation, endoscopic stents, percutaneous biliary drainage or percutaneous stenting, palliative chemotherapy or radiotherapy.

**Conclusions of the study:**

1. Of the symptoms we encountered, lack of appetite, jaundice, pruritus, choluric urine and acholic stools were significantly correlated with tumor localisation.
2. The patients generally presented with severe jaundice, cholestasis or hepatocytolysis, significantly associated with tumor localisation.
3. The CA 19-9 tumoral marker was increased in a significant proportion of patients, but with no correlation with tumor localisation.
4. The histopathologic diagnosis showed that most of CCAs were adenocarcinomas.
5. The CCAs were mainly located extrahepatically and especially in the hilum.
6. The diagnosis was established late, with most patients already in TNM stage III and IV.
7. Only a small part of the patients benefited from surgery with curative aim, most being treated with endoscopic palliation. Plastic stents were used in most cases.
8. The oncologic treatment (chemotherapy/radiotherapy) was performed in a small proportion of our patients.

**STUDY No 4.** Evolution and survival of cholangiocarcinoma patients

**Introduction:** Cholangiocarcinomas have a severe evolution and poor prognosis. The literature data report a mean 5-year survival of 5%, depending on the stage and histologic type of the tumor.

**Aim of the study:** The aim of this study was the assessment of survival in CCA patients, depending on the epidemiological, risk or predisposing factors, on the biochemical parameters available, on tumor localisation, TNM tumor stage and treatment.

**Material and methods:** We enrolled 103 patients, since we desired to offer all patients the chance to have a 2 year follow up period.

**Conclusions:**

1. We found no statistically significant difference between survival of patients with or without associated risk factors.
2. The severity of cholestasis did not influence the survival rate.
3. The patients having transaminases over the 100 U/l threshold had a survival rate significantly lower than those with values below 100 U/l.
4. The high level of any tumoral marker (CEA or CA 19-9) was associated with low survival rate with marginal statistic significance.
5. The tumor localisation did not affect significantly the survival of patients.
6. The stage of tumor played a marginally significant part in patient survival, but tumors diagnosed in stage II had a better 2-year survival rate than those diagnosed in stage IV.
7. Metallic stents lead to a significantly higher survival rate than plastic ones.
8. Patients having undergone palliative resection had better 1-year survival than patients with endoscopic stenting.
9. Chemotherapy association increased significantly the 1-year survival in patients treated with palliative resection.
10. The transaminase values, tumor stage and stent type influenced significantly the survival of CCA patients.

**STUDY No 5.** The quality of life of cholangiocarcinoma patients

**Introduction:** The quality of life of cancer patients is a much discussed issue lately and its importance valued even ahead survival.

**Aim of the study:** The aim of this study was to assess the quality of life of CCA patients, depending on tumor type and chosen treatment.

**Material and method:** The patients' quality of life was assessed by questionnaires filled in at the moment of diagnosis, one month after treatment and then at 3-month intervals. The

EORTC QLQ - 30 (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QOL) questionnaire, validated for Romania, includes 30 questions quantifying the patient's status: 15 questions assess the emotional, cognitive, physical and social status as well as the role functioning; 7 questions assess pain, fatigue, nausea and vomiting; 2 questions concern the global health status and quality of life; and 6 independent questions monitor dyspnoea, appetite loss, insomnia, constipation, diarrhea and financial difficulties.

**Conclusions of the study:**

1. The quality of life of CCA patients was improved by palliative endoscopic or surgical treatment.
2. Patients having CCA of the hilum (Klatskin tumors) had a poorer quality of life and their symptoms improved slower than in distal CCA patients.
3. Endoscopic palliative treatment allows a faster community reintegration, but the evolution throughout the entire period is oscillating, as opposed to the surgical therapy which ensures a slower improvement, achieved after a longer period of time.
4. The association of chemotherapy increased the global health status, but some symptoms (nausea, vomiting, transit variations, appetite loss, fatigue) were more severe in these patients for certain periods of time.
5. The present study is one of the most extensive survival and quality of life studies performed on CCA patients in Europe.

The present study is the largest study in Romania and one of the most extensive studies performed on CCA patients in Europe.

The thesis includes 216 references from the recent literature.

## CURRICULUM VITAE

**Name/Surname :** Mihalache Florentina

**Adresse :** L.Pasteur str. No 40, Cluj Napoca, Romania

**E-mail :** mihalache\_fly@yahoo.com

**Date and birth place :** the 1<sup>st</sup> of April 1979 , Gura Humorului, Suceava

**Marital status:** married, 1 child

### **Education:**

- 1993-1997 –“Alexandru cel Bun” highschool, Gura Humorului, Suceava, math-physics
- 1998-2004 University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, General Medicine
- 2004-2005: Intern, Gastroenterology department, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca
- 2006 –2011: Resident in Gastroenterology 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca
- 2005- 2010: PhD student in Medical Science, Gastroenterology, from 1st November 2005, with the paper “ Tumorile maligne de căi biliare. Factori de risc, evoluție și prognostic”, scientific coordinator- Prof Dr Monica Acalovschi

### **Postgraduate degrees:**

- Pedagogical course – 2003, UMF Cluj-Napoca
- June 2003 - first aid course, SMURD Cluj-Napoca
- Post graduation course - March 2006, “Emergency in Gastroenterology” organised by University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
- General ultrasonography course, 2008, UMF Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca
- “Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy Course” at the XXVI-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Poiana Brașov, June 2006
- Course at the XXVIII-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy Sibiu, June 2007
- Course “ News in gastroenterology, hepatology, endoscopy and gastrointestinal cancer “ at the XXIX-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca, June 2009
- Course: “Gastrointestinal cancer pathology” at the XXX-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova June 2010

### **Original articles:**

1. Mihalache F, Tantau M, Seicean A, Acalovschi M. *Diagnostic strategy in bile duct tumors*. Romanian Journal of Hepatology. 2008;4:41
2. Mihalache F, Tantau M, Iancu C, Bodea R, Parau A, Acalovschi M. *Therapeutic Approach To The Malignant Tumors Of The Biliary Tract*. Romanian Journal Of Internal medicine.2010; 48(2):131-140
3. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovschi M. *Survival and Quality of Life of Cholangiocarcinoma Patients: a Prospective Study over a 4 Year Period*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2010;19(3):285-290
5. Mihalache F, Hoblinger A, Grunhage F, Krawczyk M, Gartner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F, Zimmer V. *Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele may confer genetic risk of cholangiocarcinoma*. Alimentary Pharmacology & Therapeutic. 2010 Dec 8. [Epub ahead of print]

### **Oral presentation:**

1. Tomiuc Florentina, Albu Adriana. *“Extra muscular and skeletal manifestations in Ankylopoietic spondylitis”*. University Days of Medicine and Pharmacy “Iuliu-Hațieganu”. December 2002.
2. Tomiuc Florentina, Albu Adriana. *“Diabetic nephropathy in type II diabetes”*. Scientific Communication Conference for Students Cluj-Napoca. National Congress MEDICALIS 2003
3. Tantau M, Mihalache F, Mosteanu O. *Sapte ani de protezare endoscopica biliopancreatica*. Al XXVIII The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, June 2007 Sibiu. Abstract in – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):15.
4. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *Alpha1-antitrypsin polymorphism represents a risk factor for cholangiocarcinoma*. At XXX-th The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Craiova. June 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 15. June 2010.
5. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *Alpha1-antitrypsin polymorphism represents a risk*

*factor for cholangiocarcinoma*. Oral presentation- University Days of Medicine and Pharmacy "Iuliu-Hațieganu" November 2010

**Poster presentation- first author:**

1. Mihalache F, Tantau M, Acalovschi M. *Evolution and prognosis of cholangiocarcinoma patients. Prospective study over a 4 year period*. Poster session. At the XXVIII-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy June 2007 Sibiu. Abstract in – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):102.
2. Mihalache Florentina, Zimmer Vincent, Höblinger Aksana, Grünhage Frank, Krawczyk Marcin, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Gärtner Barbara, Sauerbruch Tilman, Acalovschi Monica, Lammert Frank. *TERT- CLPTMIL polymorphism associated with an increased risk of biliary tract cancer*. Poster session - at the XXX-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Craiova. June 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 116-117. June 2010.
3. Mihalache Florentina, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Mocan Teodora, Tantau Marcel, Acalovschi Monica. *Evolution and prognosis of cholangiocarcinoma patients. Prospective study over a 4 year period*. Poster session – At the XXX-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Craiova. June 2010. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Vol 19. Suppl 1; 118-119. June 2010.
4. Mihalache Florentina, Diaconu Brindusa, Moldovan Pop Anca, Mocan Teodora, Tantau Marcel, Acalovschi Monica. *Evolution and prognosis of cholangiocarcinoma patients. Prospective study over a 4 year period*. Poster session – University Days of Medicine and Pharmacy "Iuliu-Hațieganu". November 2010.

**Poster presentation- coauthor:**

1. Adriana Albu, ML Rusu, Delia Jeican, Laura Poantă, Florentina Tomiuc. *Cardiovascular risk factors for patients with type II diabetes and diabetic nephropathy*. First National Congress of Internal Medicine, Targu Mures, April 2004
2. Tantau M, Mihalache F, Mosteanu O, Pop T. *Laparoscopic colecistectomy and choledocholithiasis: a prospective study about ERCP role before surgery*. Poster session. At the XXVIII-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and

- Digestive Endoscopy. June 2007 Sibiu. Abstract available in – Journal of Gastrointestinal and liver disease; 2007; 16(supl.1):100.
3. Tantau M, Mosteanu O, Pop TA, Florentina Mihalache, Aurora Tatu, Alina Tantau, Gabriela Mester. *7 years of endoscopic treatment of distal bile duct stricture from chronic pancreatitis*. Endoscopy 2007;39(I) A187
  4. Marcel Tantau , Ofelia Mosteanu, Teodora Atena Pop, Florentina Mihalache, Aurora Tatu, Alina Tantau, Gabriela Mester . *7 years of endoscopic treatment of chronic pancreatitis with pancreatic stents*. Pancreatology 2008;8:362
  5. Marcin Krawczyk, Frank Grünhage, Florentina Mihalache, Monica Acalovschi and Frank Lammert. The common genetic risk factor for non-alcoholic fatty liver disease does not increase the risk of developing gallstones.. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna , April 2010. Journal of Hepatology Vol. 52, Supplement 1; S369, 2010
  6. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus modulates genetic risk of bile duct cancer. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263804)
  7. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele confers high genetic risk of cholangiocarcinoma. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263803)
  8. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Diaconu B, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. The common G/C variant in precursor miR-146a in the genetic predisposition to cholangiocarcinoma. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Sept 2010 Stuttgart. Z Gastroenterol 2010; 48 (DOI: 10.1055/s-0030-1263805)
  9. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus modulates genetic risk of bile duct cancer. American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA. Hepatology 2010: 52 (S2): A1720 (\* POSTER OF DISTINCTION)



10. Zimmer V, Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, Krawczyk M, Gärtner BC, Acalovschi M, Sauerbruch T, Lammert F. Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele confers genetic risk for extrahepatic cholangiocarcinoma. American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA. Hepatology 2010; 52 (S2): A349 (\* POSTER OF DISTINCTION)

**National congress participation:**

1. Participation at Symposium “Therapeutic approach in gastroesophageal and hepatic disorders. “, Cluj Napoca, March 2006
2. Participation at Symposium “Ramipril in preventive cardiology and diabetes”, Cluj Napoca, June 2006
3. Participation at the XXVI-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Poiana Braşov, June 2006
4. Participation at the XVI-th National Congress of Hepatology, Bucureşti, September 2006
5. Participation at Symposium “Digestive cancer from prevention to therapy”, Tg Mureş, October 2006
6. Participation at Symposium “Metabolic syndrom: from theory to clinical practice”, Cluj Napoca, November 2006
7. Participation at “ International Symposium on: New Vistas on Gastrointestinal Motility: from Physiology to Therapy“ September 2007
8. Participation at The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, June 2007, Sibiu
9. Participation at The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy Iasi, June 2008
10. Participation at Symposium“ Colorectal cancer screening: from theory to clinical practice”, Cluj-Napoca, April 2009
11. Participation at The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj Napoca, June 2009
12. Participation at “Workshop Live Endoscopy” Cluj Napoca, October 2009
13. Participation at “Workshop for Diagnosis and Therapeutic Spiral Enteroscopy, Cluj Napoca, Octombrie 2009
14. Participation at The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova, June 2010

15. Participation at “Digestive Endoscopy Workshop and Live Demonstrations” Cluj Napoca, November 2010

**International congress participation:**

1. Participation at „Jahrestagung der Gastroenterologischen Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saarland” (GARPS) Bad Kreuznach, Germany, November 2009
2. Participation at „Saarlandisch Pfälzische Internisten Gesellschaft” (SPIG), Neustadt, Germany, March 2010
3. Participation at UEGW, Barcelona, October 2010

**Scholarship:**

- Erasmus scholarship for 6 months (01.11.2009-30.04.2010) at Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg – Germania.

**Awards:**

- Zentiva award for the best poster (*TERT- CLPTM1L polymorphism associated with an increased risk of biliary tract cancer*) at the XXX-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Craiova, June 2010.

- “Presidential Poster of Distinction” like coauthor for two posters presented at American Association for the Study of Liver Diseases Oct 2010: Boston, MA, USA

**Linguistic abilities:** English, French

**Professional membership:**

- Member of the College of Physicians in Romania
- Member of the Romanian Gastroenterology and Hepatology Society (SRGH)

**Member on the teams of various research projects:**

- International therapeutic trial: OBIS (Therapeutic effect of otilonium bromidum in clinical symptoms and quality of life for irritable bowel syndrome patients), coinvestigator, December 2005-December 2007
- LASENDO project, CEEX no 3430/2007, coordinator UMF- Conf. Dr. Marcel Tanțău