

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**MANAGEMENTUL MULTIDISCIPLINAR AL PACIENTELOR CU TUMORI GENITO-  
MAMARE  
ÎN CONTEXTUL PLANULUI COMPREHENSIV DE CONTROL AL CANCERULUI:  
DIAGNOSTIC, TRATAMENT, REZULTATE ONCOLOGICE, CERCETARE, PERSPECTIVE**

**TEZA DE ABILITARE**

**REZUMAT**

**Patriciu Achimas Cadariu MD, PhD, MSc**

**2015**

## **PREMIZE**

Cercetările doctorale realizate în domeniul oncoginecologiei în urmă cu mai bine de 10 ani, cu mijloacele din acea epocă, au pus în discuție un concept de terapie personalizată a cancerelor genitale, una din principalele componente ale unui Plan Comprehensiv de Control al Cancerului din zilele noastre.

## **CONTEXT GENERAL**

În capitolul introductiv, au fost discutate următoarele probleme:

### **Impactul și problematica cancerelor**

#### **Impactul financiar asupra pacientului diagnosticat cu cancer**

#### **Impactul diagnosticului de cancer asupra sistemului medical și economic al societății**

#### **Strategii de control al cancerului în România**

## **CONTEXT PERSONAL**

### **Continuitate**

Domeniile majore ale cercetării s-au concretizat în studii privind:

Cancere ovariene

Cancere de sân

Cancer de col uterin

Cancer uterin și endometrial

Cancere vulvare și vaginale

Alte localizări tumorale

Biomarkeri și predictorii psiho-oncologici

Ameliorarea calității și metode consensuale în managementul sănătății, registrul de screening și cancer

Metode consensuale pentru formarea specialiștilor în medicină și sănătate

Proteomica, genomica și cercetarea translațională

### **Realizări științifice importante ale candidatului**

Interesul științific al candidatului a debutat cu aproape două decenii în urmă, având în vedere data primului său manuscris trimis spre publicare (JGLD, 1996), iar cu peste un deceniu în urmă, au apărut primele dovezi ale unui interes special pentru cancerul ovarian (MED ULTRASON, 2003).

Ulterior, candidatul a obținut gradul de Master of Science în Informatică Medicală și Biostatistică, a beneficiat de burse în Germania și Marea Britanie, a participat la evenimente științifice internaționale și a obținut un al doilea Master of Science în Oncologie Avansată acordat de Centrul Internațional pentru Studii Avansate în Științe și Servicii de Sănătate al Facultății de Medicină și de Centrul Comprehensiv de Cancer din Ulm, Germania.

Afilierile naționale (Societatea Română de Laparoscopie, Societatea Română de Chirurgie Oncologică), afilierile internaționale (ESGO), alături de rolul de reprezentant național al TOC (Tumor Bank Ovarian Cancer Network) și ENYGO stau la baza schimburilor științifice și profesionale susținute. Achiziția și diseminarea rezultatelor științifice au avut de asemenea loc prin participarea și/sau organizarea a 13 manifestări științifice internaționale și a peste 30 de conferințe naționale.

Începând cu 2003, candidatul a participat la un număr total de 16 granturi, dintre care 7 în curs de desfășurare, și recent, a fost directorul de proiect a 4 dintre acestea.

### **Realizări profesionale importante ale candidatului**

Din punct de vedere profesional, implementarea debridării chirurgicale fără boală reziduală (R0), a tehnicilor de disecție retroperitoneală și realizarea unei duble specializări în chirurgie generală și chirurgie oncologică au reprezentat elemente indispensabile în contextul clinic.

Poziția candidatului ca Director General al Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" și calitatea sa de membru al Subcomisiei de Chirurgie Oncologică în cadrul Ministerului Sănătății din România permit propunerea imediată a oricărui rezultat științific validat pentru implementare în cadrul politicilor naționale de sănătate, cu un impact considerabil asupra poverii cancerului.

Într-un plan comprehensiv de control al cancerului, cu accent special pe oncologia ginecologică, candidatul este îndreptățit să joace un rol central, argumentat după cum urmează. Fiind unul dintre principalii autori ai Registrului Regional de Cancer Nord-Vest din România, candidatul are o perspectivă cuprinzătoare asupra poverii cancerului în această regiune. Dovada **interesului** său pentru dezvoltarea cunoașterii privind impactul cancerelor ginecologice asupra populației generale este implicarea sa în Comitetul de Organizare a Conferințelor Regionale ale Medicilor Generaliști din Regiunea de Nord-Vest, în perioada 2012-2014.

### **Realizări academice importante ale candidatului**

În ceea ce privește realizările academice, cursurile preuniversitare/postuniversitare ținute la nivel internațional sau național în calitate de conferențiar pe diferite teme oncologice și coordonarea de succes a 10 teze de licență, dintre care unele pe tema cancerului ovarian, indică o perspectivă pe termen lung pentru recrutarea tinerilor cercetători.

O altă dovadă solidă care trebuie luată în considerare în ceea ce privește perspectiva cuprinzătoare a candidatului asupra cancerului ovarian la nivel molecular este calitatea sa de autor al cărții intitulată "Genomica funcțională în biologia și terapia cancerului ovarian" – Editura Enciclopedică, București, 2009.

Acumularea experienței clinice și educaționale, a cunoștințelor, precum și a cercetărilor originale s-a materializat în volumul intitulat: ”Compendiu de onco-ginecologie în grafice și imagini” - Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2015.

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE OVARIENE**

După cum se arată în capitolul Premize al tezei de abilitare, obiectivul principal al cercetării doctorale a fost cancerul ovarian, de la mecanisme, factori de risc și profilaxie la diagnosticul precoce și opțiuni terapeutice inovatoare. Această temă de cercetare a rămas o prioritate pe tot parcursul carierei științifice a candidatului și a fost dezvoltată prin diferite cursuri postdoctorale și burse de cercetare în variatele sale aspecte (fundamental, clinic și interdisciplinar).

Prima prezentare internațională a subiectului abordat în teza de doctorat a avut loc la cea de-a 15-a Conferință Internațională a ESGO ((European Society of Gynaecological Oncology), la Berlin, în octombrie 2007.

Un studiu postdoctoral aprofundat realizat în aceeași perioadă a urmărit găsirea unei asocieri între factorii prognostici (clinici, morfologici, terapeutici și biologici) ai cancerului ovarian și cuantificarea acestora; stabilirea unor indici prognostici pentru diferitele asocieri ale predictorilor; stabilirea unor modele care pot explica agresivitatea unor tumori (utilizând investigații preoperatorii invazive); ierarhizarea valorii predictive a testelor utilizate în cazurile de tumori ovariene, precum și implicarea problemelor menționate mai sus în decizia terapeutică. Studiul a fost publicat în 2008 sub următorul titlu: ”Could serologic and ultrasonographic indexes be useful for therapeutic decisions in patients with ovarian cancer?” (3).

În legătură cu factorii prognostici în evoluția cancerului ovarian, precum și a altor neoplazii cu localizare genitală sau alte localizări, o temă de studiu constantă a fost angiogeneza.

Rezultatele cercetărilor axate pe contribuția terapeutică a abordării chirurgicale în cancerul ovarian au fost prezentate la Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași (27-30 noiembrie 2014), sub titlul ”Stratifying ovarian cancer patients for surgical therapy”. P. Achimas-Cadariu, C. Vlad, C. Lisencu, E. Puscas, F. Ignat, A. Irimie.

Specificitatea IOCN, care concentrează pacienți dintr-un vast teritoriu (practic din toată țara), a permis studiul unor cazuri rare. Rezultatele cercetărilor au fost publicate în revista Clujul Medical a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, în raportul de caz intitulat UNUSUAL SKIN METASTASIS IN A PATIENT WITH RECURRENT MICROPAPILLARY SEROUS OVARIAN CARCINOMA – A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE (PATRICIU ACHIMAȘ-CADARIU, CĂTĂLIN VLAD, BOGDAN FETICA, ARMEANA ZGAIA, CALIN CAINAP) (6).

## REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE DE SÂN

Studiul intitulat "Prognostic significance of the serum level of different growth factors and their correlation with estrogen receptors in patients with locally advanced breast cancer", publicat în 2011 în Romanian Biotechnological Letters, caută răspunsuri privind această temă (7).

Cancerul reprezintă o povară majoră pentru sănătatea publică și economie în țările dezvoltate și a devenit o problemă majoră de sănătate publică în țările în curs de dezvoltare, în mod analog efectului său din statele industrializate.

Deși recent s-a înregistrat o reducere a ratei de mortalitate în cancerul de sân în unele țări din Uniunea Europeană, cancerul de sân rămâne de o importanță esențială pentru sănătatea publică în Europa. În prezent, există o creștere a recunoașterii rolului cauzal al factorilor legați de stilul de viață, ca fumatul, regimul alimentar, consumul de alcool sau absența activității fizice. Studiul intitulat "Risk Profile in a Sample of Patients with Breast Cancer from the Public Health Perspective", publicat în Applied Medical Informatics, a urmărit evaluarea prezenței și amplitudinii factorilor modificabili de risc pentru cancerul de sân pe un eșantion de paciente diagnosticate cu această boală și evidențierea unui profil al riscului susceptibil de a fi modificat în intenția de a reduce riscul global (8).

## REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

**Raportul Unității Regionale de Nord-Vest pentru managementul programului de screening al cancerului de col uterin – rolul ginecologului, prezentat în cadrul ZILELOR INSTITUTULUI ONCOLOGIC "PROF. DR. ION CHIRICUȚĂ" CLUJ-NAPOCA, din 13-14 iunie 2014 (Autori: Florian Al. Nicula, Alexandru Irimie, Patriciu Achimaș-Cadariu), a subliniat:**

În perioada 2002-2014, 1 din 2 femei din județul Cluj și 2 din 10 femei din județele Regiunii de NV cu vârste între 25 și 64 de ani (762.558) au beneficiat de teste Babeș-Papanicolaou gratuite în cadrul programelor de screening al cancerului de col uterin, organizate de Unitatea de Management a Departamentului de Prevenția și Controlul Cancerului al IOCN (75.568 teste în cadrul programului pilot regional 2002-2008 și 87.305 teste în cadrul programului național 2012-2014).

Cu ocazia aceleiași conferințe, a fost prezentată lucrarea "Evaluarea rezultatelor oncologice ale tratamentului displaziei cervicale severe sau al carcinomului microinvaziv printr-o tehnică mai simplă de conizație" (Autori: P. Achimas-Cadariu, C. Vlad, T. Criste, C. Lisencu, E. Puscas, F. Ignat, A. Irimie).

Rezultatele parțiale ale studiului prezentat mai sus au fost publicate cu un an înainte, în 2013, în International Journal of Gynecological Cancer (11).

Studiile de cancer cervical s-au extins la domeniul clinico-imagistic.

Evaluând un test diagnostic, studiul intitulat "Local experience in cervical cancer imaging: Comparison in tumour assessment between TRUS and MRI", publicat în 2015 în ScienceDirect Reports of Practical Oncology and Radiotherapy (12), a urmărit analiza acurateții TRUS (ultrasonografie transrectală) vs. IRM (imagistica prin rezonanță magnetică) și estimarea examenului ginecologic clinic în evaluarea dimensiunilor tumorale.

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERUL UTERIN ȘI ENDOMETRIAL**

Cancerul endometrial a fost studiat de către colectivul de cercetare al candidatului în special în contextul factorilor prognostici clinici și histopatologici. Studiul intitulat "PREDICTORS OF LYMPH NODE METASTASIS IN ENDOMETRIAL CANCER", publicat în 2015 în revista Clujul Medical, urmărește evaluarea factorilor clinici și histopatologici care sunt predictivi pentru diseminarea limfatică a cancerului endometrial (13).

În aceeași direcție de cercetare, studiul intitulat: "A model of immunohistochemical score useful in endometrioid tumor characterization" (Autori: Ignat F., Fetica B., Fit Ana Maria, Lisencu C., Achimas-Cadariu P., Puscas E., Vlad C., Irimie A.) a fost prezentat în cadrul Zilelor Centrului Oncologic PROF. DR. ION CHIRICUȚĂ, în 2014.

La aceeași conferință, s-a prezentat "A ten-year experience of a single tertiary center of cancer care in the surgical management of uterine sarcomas" (Autori: Lisencu C, Sfîra Adriana, Ignat F, Achimaș P, Pușcaș EM, Vlad C, Mureșan MȘ, Pățcaș S, Deac Daniela, Cheregi C, Irimie A).

O altă experiență terapeutică raportată la conferință a implicat "Long-term results of exclusive adjuvant vaginal brachytherapy" (Autori: Ovidiu Coza, Claudia Ordeanu, Diana Pop, Patriciu Achimaș, Dan Eniu, Ștefan Hica).

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE VULVARE ȘI VAGINALE**

Abordarea patologiei maligne a regiunii vulvo-vaginale în cercetare a fost strâns legată de dezvoltarea noilor tehnici de diagnostic și monitorizare. Cercetarea a fost realizată de către o echipă de la Dr. Horst Schmidt Klinik, o unitate terțiară de oncoginecologie din Wiesbaden, Germania. Lucrarea a fost publicată sub coordonarea Profesorului Andreas Du Bois în Acta Obstetricia et Gynecologica, în 2009 (14).

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE PENTRU ALTE LOCALIZĂRI TUMORALE**

Pe baza asocierii tumorilor maligne primare multiple și a cauzelor comune a diferite neoplazii, colectivul de cercetare al candidatului a inițiat studii asupra cancerelor extragenitale în căutarea unor determinanți comuni și a unor măsuri profilactice sau terapeutice similare.

Scopul studiului intitulat **”Multiple Primary Malignancies – Epidemiological Analysis at a Single Tertiary Institution”**, publicat în 2010 în *J Gastrointestin Liver Dis*, a fost investigarea informațiilor utile clinic pentru screeningul eficient al cancerelor primare secundare și identificarea unui potențial protocol de supraveghere (15).

Studiul **”The increase in thyroid carcinoma frequency after the Chernobyl nuclear accident. A study conducted in the "Prof. Dr. Ion Chiricuta" Oncology Institute Cluj-Napoca”** (Autori: Cosmin Ioan Lisencu, Manea Avram, Ioan Claudiu Bădulescu, Patriciu Achimaș Cadariu) evidențiază evoluția incidenței cancerului tiroidian la 2948 pacienți operați de boală tiroidiană la Institutul Oncologic Cluj-Napoca între 2008 și 2012.

În paralel, abordarea cancerului tiroidian, în principal a cazurilor apărute în contextul creșterii expunerii la radiațiile ionizante, a fost de asemenea studiată. Astfel, alături de studiul epidemiologic descris mai sus, au fost de asemenea prezentate rezultatele cercetării intitulate **”Management of thyroid carcinoma – a long-term single tertiary cancer center study”** (Autori: C Lisencu, S Pățcaș, Doina Piciu, F Ignat, P Achimaș, E Pușcaș, C Vlad, C Bădulescu, MS Mureșan, Adriana Sfîra, Daniela Deac, C Cheregi, A Irimie).

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN PSIHO-ONCOLOGIE**

În urma perioadelor repetate de studiu și activitate în instituțiile specializate și centrele oncologice din Europa de Vest (Marea Britanie, Germania, Franța), a apărut necesitatea cercetărilor pentru organizarea, implementarea, managementul și evaluarea structurilor psiho-oncologice inexistente în sistemul medical din România cu 10 ani în urmă.

Într-un amplu parteneriat coordonat de ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), din partea căreia candidatul a beneficiat de o bursă la inițierea studiului, s-au abordat structura și profilele centrelor europene care tratează pacienți cu cancer ginecologic (16).

Studiul intitulat **IDENTIFICATION AND VALIDATION OF QUALITY OF LIFE MEASURES IN A POPULATION OF WOMEN WITH PREMALIGNANT AND MALIGNANT PATHOLOGY AT CHILDBEARING AGE**. *Patriciu ACHIMAS-CADARIU, Alexandru IRIMIE, Mihaela IANCU, Florina POP, Ioan LANCRAJAN, Cosmin LISENCU* (17) a urmărit investigarea asocierilor dintre determinanții calității vieții pe un eșantion de pacienți de vârstă reproductivă (102 pacienți și 102 femei de control), tratate chirurgical (conizație) pentru patologii pre-invazivă și invazivă (displazie cervicală și carcinom microinvaziv). Scopul acestui studiu a fost obținerea unui model structural bazat pe măsuri validate anterior, prin analiza factorială de confirmare.

Paciențele cu cancer de sân supuse chimioterapiei au multiple simptome fizice și psihologice care le pot afecta calitatea vieții. Obiectivele unui studiu multidisciplinar publicat în *Journal of Evidence-Based Psychotherapies*, intitulat: **”Predictors of quality of life during chemotherapy for breast cancer. Investigating the role of multidimensional symptoms and dysfunctional beliefs”** (20), au fost investigate:

1) experienței simptomelor multidimensionale (prevalența, frecvența, severitatea și povara simptomelor) la pacientele cu cancer de sân supuse chimioterapiei;

2) calității vieții pacientelor cu cancer de sân în timpul chimioterapiei, explorându-se nu doar calitatea generală a vieții, ci și componentele sale multidimensionale (bunăstarea fizică, emoțională, funcțională și socială);

3) relației dintre experiența simptomelor, convingerile disfuncționale și calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân supuse chimioterapiei.

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN DOMENIUL BIOMARKERILOR ȘI PREDICTORILOR**

Trei obiective au stat la baza studiilor privind factorii prognostici și markerii tumorali în neoplaziile genitale și ale organelor adiacente:

- Înțelegerea mecanismelor patologice și evidențierea factorilor de risc în scopul dezvoltării mecanismelor, politicilor și mijloacelor de profilaxie primară, secundară și terțiară
- Dezvoltarea indicatorilor pentru evaluarea evoluției bolii
- Dezvoltarea indicatorilor pentru terapia personalizată

Studiile au urmărit evidențierea asocierii bolii și evoluției sale cu factorii genomici și proteomici, factorii umorali, factorii angiogenetici și de creștere, și corelarea lor când aceasta a fost posibil cu elemente clinice sau calitatea vieții.

Un studiu pe termen lung în cadrul unui parteneriat internațional a investigat mecanismele moleculare implicate în patogeneza cancerului și valoarea prognostică a markerului evidențiat în evoluția bolii și a fost publicat în *Biomarkers* în 2014 sub titlul "The prognostic value of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor 1 (NHERF1) protein in cancer" (21).

Cercetarea "Current insights into the association of Nestin with tumor angiogenesis" a fost finalizată și publicată cu aceleași obiective urmărind terapia personalizată pentru neoplazii. Acest studiu a fost publicat sub egida Fondului Social European, Programul Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, nr. proiect POSDRU/159/1.5/S/138776 (22).

Neovascularizația tumorală se bazează pe două fenomene care nu se exclud reciproc: angiogeneza și vasculogeneza. Indiferent de caz, interacțiunile complexe dintre factorii secretați de tumori și diferite tipuri de celule alimentează o cascadă angiogenică în micromediul tumoral, susținând formarea vaselor (23, 24).

Scopul unui studiu inițiat în 2008 și publicat în 2011 în *Romanian Biotechnological Letters* (7) a fost determinarea nivelurilor a 8 factori de creștere implicați în proliferarea celulelor tumorale și angiogeneza în serul pacientelor cu diferite grade histologice de cancer de sân și stadii tumorale clasificate între IIA-IIIIB.

În concordanță cu principala direcție de cercetare, axată pe cancerul ovarian, studiul "Role of Inhibitor of DNA-binding 1 (ID-1) Protein and Angiogenesis in Serous Ovarian Cancer" a fost publicat în 2014 în *ANTICANCER RESEARCH* (4).



Un studiu exhaustiv intitulat "The role of CDCP1 (CUB domain-containing protein 1) and ADAM12 (a disintegrin and metalloproteinase 12) in ovarian cancer" a fost publicat în JBUON în 2015 sub egida Fondului Social European, Programul Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, nr. proiect POSDRU/159/1.5/S/138776 (32). Angiogeneza, componentă a micromediului tumoral, a fost validată în studii clinice ca o potențială țintă, până acum cu beneficii modeste pentru rezultatele pacienților, iar cercetările sunt în curs de desfășurare.

În studii paralele celor menționate anterior, factorii prognostici și markerii tumorali pentru localizările extragenitale au fost de asemenea investigați.

Cancerle colorectale au reprezentat cea mai studiată localizare. Au fost prezentate diferite lucrări în cadrul conferințelor de specialitate. Cercetarea "Prognostic value of Treg FOXP3 in patients with colorectal cancer". C. Vlad, P. Achimaș-Cadariu, C. Lisencu, E. Pușcaș, F. Ignat, A. Irimie (Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași, 2014), pe baza unor studii recente, a demonstrat că limfocitele T reglatoare (Treg) au un rol important în imunologia anti-tumorală. S-a analizat densitatea Treg FOXP3 și T CD3 la nivelul frontului de progresie tumorală, ca markeri ai răspunsului imun anti-tumoral în cancerul colorectal.

Studii preliminare acestei cercetări au fost publicate în 2012 în Clujul Medical și au inclus inițial doar factorii prognostici histopatologici în cancerul colorectal (33).

În 2014, noi rezultate ale studiului factorilor prognostici histopatologici au fost prezentate în cadrul ZILELOR INSTITUTULUI ONCOLOGIC "PROF. DR. ION CHIRICUȚĂ" CLUJ-NAPOCA din 13-14 iunie 2014 ("Morphopathological prognostic factors in rectal cancer. The experience of a tertiary oncology center". Autori: C. Vlad, P. Achimaș-Cadariu, C. Lisencu, E. Puscas, F. Ignat, T. Criste, A. Oltean, A. Irimie).

În același an cu publicarea rezultatelor studiului evaluând semnificația prognostică a factorilor histopatologici, s-a publicat în Applied Medical Informatics și lucrarea privind factorii prognostici clinici (de invazie), intitulată "Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Rectal Cancer", utilizând mediul R pentru calculul statistic și grafică. Acest studiu a utilizat date inovatoare prelucrând instrumente bazate pe elemente grafice (34).

Studii ulterioare au continuat cercetările privind rolul factorilor prognostici în dezvoltarea, evoluția și răspunsul la terapie al cancerului colorectal, prin investigarea rolului celulelor T reglatoare, și s-au concretizat în articolul intitulat "The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer (JBUON)" (35). Scopul acestui studiu a fost *evaluarea densității celulelor T CD3+, considerate ca având o valoare prognostică mai mare decât stadiul TMN utilizat în mod convențional în cancerul colorectal (CCR)*.

Ultimul articol publicat din seria de studii privind factorii prognostici în neoplazii asociază elemente clinice, paraclinice și de politici instituționale, fiind intitulat "Evaluation of

clinical, morphopathological and therapeutic prognostic factors in rectal cancer. Experience of a tertiary oncology center” (JBUON) (36).

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ȘI METODE CONSENSUALE ÎN AMELIORAREA CALITĂȚII, MANAGEMENTUL SĂNĂTĂȚII, REGISTRUL DE SCREENING ȘI CANCER**

Cercetările în domeniul managementului sănătății au debutat printr-o largă colaborare internațională, urmărind studierea relației doctor-pacient, așteptările pacienților și influența acestor relații asupra rezultatelor terapeutice în centre oncologice terțiare. La studiu au participat opt instituții europene, conduse de Charité Medical University Department of Gynecology, Berlin, Germania. Studiul finalizat în 2013 a fost prezentat la cea de-a 18-a Conferință Internațională a Societății Europene de Oncologie Ginecologică (ESGO), 19-22 octombrie 2013, Liverpool, Marea Britanie, și a fost publicat în International Journal of Gynecological Cancer sub titlul ”Organisation of Gynaecologic Cancer Care WHAT DO OVARIAN CANCER PATIENTS EXPECT FROM THEIR DOCTORS AND THERAPY MANAGEMENT? RESULTS OF A EUROPEAN SURVEY OF NOGGO/ ENGOT-OV9” (37).

Principalul obiectiv al acestui studiu a fost investigarea nevoilor informaționale și a preferințelor în rândul pacientelor cu cancer ovarian.

În aceeași revistă (International Journal of Gynecological Cancer), s-a publicat un studiu care a evaluat cea mai adecvată metodă matematico-statistică pentru analiza multicriterială a interdependențelor în comunicarea doctor-pacient. Studiul a fost realizat în colaborare cu Charité Medical University Department of Gynecology, Berlin, Germania, iar rezultatele studiului au fost publicate sub titlul ”Structural equation modeling – a tool in assessing expectations of patients treated for ovarian cancer in a Romanian tertiary cancer center” (38).

O altă abordare a studiilor în domeniul managementului sănătății a implicat gradul de implementare a îngrijirilor paliative și integrate în centrele oncologice din România și comparația situației naționale cu standardele europene. În cadrul Zilelor Institutului Oncologic ”Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca din 13-14 iunie 2014, s-au prezentat două rapoarte de cercetare pe această temă. Primul, intitulat ”Reality Map of Integrated Oncology and Palliative Care in Romanian Cancer Centers” (Autori: Patriciu Ahimaș-Cadariu, Anca Burcă, Florina Pop, Alexandra Tolnai, Armeana Zgâia), a fost rezultatul unui parteneriat cu o durată de 3 ani, colectivul de cercetare incluzând 18 persoane. Obiectivul a fost colectarea de date originale (“reality map”) privind implementarea KI-PCC și a unor indicatori specifici de calitate.

Rezultatele au asigurat baza pentru cercetări viitoare asupra implementării unor intervenții personalizate de proceduri de îngrijire paliativă oferite de oncologi și alți specialiști în domeniul sănătății.

Cea de-a doua cercetare, intitulată ”An international prospective longitudinal multicenter study on the reality map of integrated palliative care in cancer centers – IOCN Report” (Autori:

Zgaia A., Pop F., Tolnai A., Irimie A., Achimas-Cadariu P.), oferă oportunitatea investigării acestei abordări în detaliu.

În cadrul secțiunii dedicate cercetărilor epidemiologice și managementului de sănătate a Zilelor Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca din 13-14 iunie 2014, a fost prezentat și raportul intitulat "40 years of population-based Cancer Registration in the frame of 85 excellence years of the "Prof. Ion Chiricuta" Oncology Institute Cluj-Napoca" (Autori: Coza D.<sup>1</sup> Nicula F. Al., Șuteu O. E., Blaga L. M., Todescu Al., Marton A., Lovasz L., Sîrbu M., Achimaș-Cadariu P., Irimie A.).

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN DOMENIUL METODELOR CONSENSUALE PENTRU FORMAREA SPECIALIȘTILOR ÎN MEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE**

Două studii patronate de ESGO, respectiv ENYGO, au stat la baza elaborării modului de organizare și a curriculei subspecialității de ginecologie oncologică atât pe plan european, cât și pentru propunerile Comisiei Naționale de Oncologie din România. Ele au fost realizate de reprezentanții naționali ai organizațiilor inițiatoare, desemnat pentru funcție în acea perioadă fiind Dr. Patriciu Achimaș Cadariu.

Primul, intitulat "Gynecologic Oncology Training Systems in Europe. A Report from the European Network of Young Gynaecological Oncologists", publicat în 2011 în Int J Gynecol Cancer (39), a urmărit evidențierea unor diferențe între sistemele educaționale și oportunitățile de formare în ginecologia oncologică în Europa și semnalarea măsurilor care pot fi luate pentru ameliorarea perspectivelor educaționale și a experienței specialiștilor formați în ginecologia oncologică în Europa.

Al doilea studiu cu aceeași orientare, publicat în 2013 în Int J Gynecol Cancer, intitulat "The Need for More Workshops in Laparoscopic Surgery and Surgical Anatomy for European Gynaecological Oncology Trainees. A Survey by the European Network of Young Gynaecological Oncologists" (40), a avut ca obiectiv evidențierea relativei preferințe a specialiștilor formați în ginecologia oncologică în Europa pentru workshop-uri care să le susțină și să le completeze necesitățile de formare.

În deplină armonizare cu curricula europeană, IOCN a propus prin Comisia Națională de Oncologie a Ministerului Sănătății programul de pregătire în ginecologia oncologică.

## **REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN PROTEOMICĂ, GENOMICĂ ȘI CERCETARE TRANSLAȚIONALĂ**

Cercetarea translațională face parte dintre principalele orientări strategice ale IOCN și se desfășoară în echipe multidisciplinare, urmărind transferul și aplicarea rezultatelor cercetării

fundamentale, de cele mai multe ori orientate pe subiecte de genomică și proteomică, în practica clinică, vizând evidențierea de factori prognostici, teste diagnostice sau proceduri terapeutice. Cercetările ținesc diferite forme de malignitate, cu diferite localizări, iar rezultatele sunt translaționate spre diverse grupuri de lucru din sectorul clinic.

Obiectivul unei cercetări multidisciplinare intitulată "The importance of ubiquitin e3 ligases, scf and apc/c in human cancers", publicată în *Clujul Medical* în 2015 (41), a fost sublinierea celor mai importante caracteristici ale reglării ciclului celular implicat în oncogeneză, prezentând implicarea E3 ubiquitin ligazelor SCF (proteina Skp1-Cul1-F-box) și APC/C (complexul promotor al anafazei/ciclosom) în tumorile maligne umane. De asemenea, este discutată importanța blocadei căii ubiquitină-proteazom în tratamentul cancerului.

Cancerul de sân triplu negativ (CSTN) este un fenotip puternic agresiv, rezistent la terapia standard. Astfel, dezvoltarea unor strategii terapeutice alternative pentru CSTN este esențială. Scopul unui studiu in vitro, intitulat "Dual Targeted Therapy with p53 siRNA and Epigallocatechingallate in a Triple Negative Breast Cancer Cell Model", publicat electronic în *PLoS One* în 2015 (43), a fost evaluarea impactului inactivării genei p53 în conjuncție cu administrarea unui compus natural, epigallocatechingalatul (EGCG). S-a utilizat tehnologia RT2 Profiler PCR Array pentru evaluarea impactului tratamentului dual asupra principalelor gene implicate în apoptoză pe modelul de cultură celulară Hs578T al CSTN.

O altă cercetare multidisciplinară intitulată "MicroRNAs in liver malignancies. Basic science applied in surgery", publicată în *JBUON* (44), a prezentat importanța miR în cancerele hepatice, discutând rolul lor în biopatologia acestor boli, în afara rolului de markeri diagnostici și prognostici ai tumorilor hepatice maligne.

Implicarea aceleiași molecule a fost evaluată în studiul publicat în *International Journal of Nanomedicine*, intitulat "Clinical and pathological implications of miRNA in bladder cancer" (45).

## **PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE**

Îmi structurez planul de perspectivă al cercetării pornind de la necesitatea rafinării terapiei în cancerele sferei genito-mamare, de la întrebarea care stă la fundamentul medicinei personalizate:

### **VOM PUTEA ASIGURA VREODATĂ**

- doza corectă
- pentru indicația corectă
- pacientului potrivit
- la momentul potrivit?

Imi propun ca cercetarea mea în viitor să vizeze:

- O stratificare a tumorilor ovariene în funcție de biologia moleculară a acestora și ca o consecință, rafinarea tratamentului lor. Într-o abordare multidisciplinară (biologi, chimiști, fizicieni, medici), evidențierea tumorilor restante după tratamentul neoadjuvant și cercetarea variantelor de tratament utilizând nanotehnologiile.

- Studiul posibilului mecanism infecțios de apariție a tumorilor ovariene maligne, precum și al unei modalități de chimioprofilaxie a acestora.

- Abordarea istoriei naturale a cancerelor din sfera genito-mamară prin prisma paradigmei evoluționiste.

- Continuarea și extinderea cercetărilor privind calitatea vieții la pacientele cu patologie ginecologică, în special cele aflate la vârsta reproductivă.

- Cercetări în ceea ce privește managementul cancerelor din sfera genito-mamară în cadrul unui plan comprehensiv de control al cancerului: evaluarea unităților și centrelor de servicii medicale, analiza raportului cost-eficiență.

### **DIDACTIC:**

Dezvoltarea cursului de ginecologie oncologică la nivel de licență, rezidenți și curs de sub-specialitate pentru medici specialiști ginecologi.

Dezvoltarea unui curs de evoluționism și cancer.

### **Profesional:**

Utilizarea de noi tehnici în terapia chirurgicală a cancerelor din sfera genito-mamară: laparoscopie, nanotehnologii în terapia intraperitoneală (în colaborare cu colegii de la oncologie medicală), radioterapie intraoperatorie (în colaborare cu colegii de la radioterapie).

## **CUPRINS**

**PREMIZE 1**

**CONTEXT GENERAL 3**

**Impactul și problematica cancerelor 3**

**Impactul financiar asupra pacientului diagnosticat cu cancer 3**

**Impactul diagnosticului de cancer asupra sistemului medical și economic al societății 3**

**Strategii de control al cancerului în România 4**

**Concluziile și Recomandările Raportului Misiunii Integrate PACT România 7**

**CONTEXT PERSONAL 7**

**Continuitate 8**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE OVARIENE 15**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE DE SÂN 30**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERUL CERVICAL 38**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERUL UTERIN ȘI  
ENDOMETRIAL 41**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN CANCERELE VULVARE ȘI  
VAGINALE 47**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE PENTRU ALTE LOCALIZĂRI  
TUMORALE 50**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN PSIHO-ONCOLOGIE 53**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN DOMENIUL BIOMARKERILOR ȘI  
PREDICTORILOR 70**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ȘI METODE CONSENSUALE ÎN  
AMELIORAREA CALITĂȚII, MANAGEMENTUL SĂNĂTĂȚII, REGISTRUL DE  
SCREENING ȘI CANCER 94**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN DOMENIUL METODELOR  
CONSENSUALE PENTRU FORMAREA DE SPECIALIȘTI ÎN MEDICINĂ ȘI  
SĂNĂTATE 99**

**REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE IMPORTANTE ÎN PROTEOMICĂ, GENOMICĂ ȘI  
CERCETARE TRANSLAȚIONALĂ 106**

**PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE 110**

## REFERINȚE

1. American Society of Clinical Oncology. Managing the Cost of Cancer Care: Practical Guidance for Patients and Families. [cancer.net/sites/cancer.net/files/cost\\_of\\_care\\_booklet.pdf](http://cancer.net/sites/cancer.net/files/cost_of_care_booklet.pdf).
2. Holland JC. Psycho-oncology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2010. xxv, 685 p. p.
3. Achimas-Cadariu P, Irimie A, Achimas-Cadariu L, Neagoe I, Buiga R. Could serologic and ultrasonographic indexes be useful for therapeutic decisions in patients with ovarian cancer? *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104(3):287-93.
4. Kubelac MP, Fetica B, Vlad IC, Fulop A, Popa A, Achimas-Cadariu P. The role of inhibitor of DNA-binding 1 (ID-1) protein and angiogenesis in serous ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(1):413-6.
5. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):21-4.
6. Achimaș-Cadariu P, Vlad C, Fetica B, Zgaia A, Cainap C. Unusual Skin Metastasis in a Patient with Recurrent Micropapillary Serous Ovarian Carcinoma – A Case Report and Review of the Literature. 2015. 2015;88(2):4.
7. Irimie A, Balacescu O, Burz C, Puscas E, Balacescu L, Tudoran O, et al. Prognostic significance of the serum level of different growth factors and their correlation with estrogen receptors in patients with locally advanced breast cancer. *Romanian Biotechnological Letters*. 2011;16(5):6523-34.
8. Irimie S, Vlad M, Mirestean IM, Balacescu O, Lisencu C, Puscas E, et al. Risk Profile in a Sample of Patients with Breast Cancer from the Public Health Perspective. *Applied Medical Informatics*. 2011;27(4):10.
9. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(8):604-15.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1757-65.
11. Achimas-Cadariu P, Traila A, Lancrajan I, Vlad C, Puscas E, Irimie A. The assessment of a simpler cold knife conization technique for the diagnosis and treatment of cervical dysplasia or microinvasive carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8 Suppl 1):679.
12. Ordeanu C, Pop DC, Badea R, Csutak C, Todor N, Ordeanu C, et al. Local experience in cervical cancer imaging: Comparison in tumour assessment between TRUS and MRI. *Rep PractOncolRadiother*. 2015;20(3):223-30.
13. Ignat FL, Irimie A, Costin N, Achimas-Cadariu P, Lisencu IC. Predictors of Lymph Node Metastasis In Endometrial Cancer. 2014. 2014;86(4):5.

14. Achimas-Cadariu P, Harter P, Fisseler-Eckhoff A, Beutel B, Traut A, Du Bois A. Assessment of the sentinel lymph node in patients with invasive squamous carcinoma of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(11):1209-14.
15. Irimie A, Achimas-Cadariu P, Burz C, Puscas E. Multiple primary malignancies--epidemiological analysis at a single tertiary institution. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(1):69-73.
16. Hasenburg A, Amant F, Aerts L, Pascal A, Achimas-Cadariu P, Kesic V. Psycho-oncology: structure and profiles of European centers treating patients with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1520-4.
17. Achimas-Cadariu P, Irimie A, Iancu M, Pop F, LANCRAJAN I, Lisencu C. Identification and validation of quality of life measures in a population of women with premalignant and malignant pathology at childbearing age. *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*. 2013;13(2):409-20.
18. Iancu M, Achimas-Cadariu A, Pop F, Irimie A, Achimas-Cadariu P. Ranking of quality of life determinants by structural equation modeling in a population of women at childbearing age, treated for premalignant and malignant pathology of the uterine cervix. *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*. 2013;13(2a):605-20.
19. Iancu M, Drugan TC, Achimaş-Cadariu P, Achimaş-Cadariu A. Confirmatory Factor Analysis of the Quality of Life in Patients Premalignant and Malignant Cervix Pathology. 2014. 2014;35(3):14.
20. Sucala M, Petrisor C, Achimas-Cadariu P, David D. Predictors of quality of life during chemotherapy for breast cancer. Investigating the role of multidimensional symptoms and dysfunctional beliefs. *Journal of Evidence-Based Psychotherapies*. 2014;14(2):137-48.
21. Saponaro C, Malfettone A, Dell'Endice TS, Brunetti AE, Achimas-Cadariu P, Paradiso A, et al. The prognostic value of the Na(+)/ H(+) exchanger regulatory factor 1 (NHERF1) protein in cancer. *Cancer Biomark*. 2014;14(2-3):177-84.
22. Onisim A, Achimas-Cadariu A, Vlad C, Kubelac P, Achimas-Cadariu P. Current insights into the association of Nestin with tumor angiogenesis. *J BUON*. 2015;20(3):699-706.
23. Alvero AB, Fu HH, Holmberg J, Visintin I, Mor L, Marquina CC, et al. Stem-like ovarian cancer cells can serve as tumor vascular progenitors. *Stem Cells*. 2009;27(10):2405-13.
24. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(7):505-14.
25. Piras F, Perra MT, Murtas D, Minerba L, Floris C, Maxia C, et al. The stem cell marker nestin predicts poor prognosis in human melanoma. *Oncol Rep*. 2010;23(1):17-24.
26. Teranishi N, Naito Z, Ishiwata T, Tanaka N, Furukawa K, Seya T, et al. Identification of neovasculature using nestin in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2007;30(3):593-603.
27. Skarda J, Kolar Z, Janikova M, Radova L, Kolek V, Fridman E, et al. Analysis of the prognostic impact of nestin expression in non-small cell lung cancer. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156(2):135-42.



28. Kruger K, Stefansson IM, Collett K, Arnes JB, Aas T, Akslen LA. Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer. *Breast*. 2013;22(3):282-8.
29. Qin Q, Sun Y, Fei M, Zhang J, Jia Y, Gu M, et al. Expression of putative stem marker nestin and CD133 in advanced serous ovarian cancer. *Neoplasma*. 2012;59(3):310-5.
30. Uehara F, Tome Y, Miwa S, Hiroshima Y, Yano S, Yamamoto M, et al. Osteosarcoma cells enhance angiogenesis visualized by color-coded imaging in the in vivo Gelfoam(R) assay. *J Cell Biochem*. 2014;115(9):1490-4.
31. Luketina H, Fotopoulou C, Luketina RR, Pilger A, Sehouli J. Treatment decision-making processes in the systemic treatment of ovarian cancer: review of the scientific evidence. *Anticancer Res*. 2012;32(9):4085-90.
32. Vlad C, Kubelac P, Onisim A, Irimie A, Achimas-Cadariu P. The role of CDCP1 (CUB domain-containing protein 1) and ADAM12 (a disintegrin and metalloproteinase 12) in ovarian cancer. *J BUON*. 2015;20(3):673-9.
33. Vlad IC, Achimaş-Cadariu P, Irimie A, Cazacu M. Histopathological Prognostic Factors in Colo- Rectal Cancer. 2014. 2014;85(4):6.
34. Vlad IC, Achimaş-Cadariu P, Irimie A, Cazacu M. Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Rectal Cancer using R Environment for Statistical Computing and Graphics. 2012. 2012;31(4):8.
35. Vlad C, Kubelac P, Fetica B, Vlad D, Irimie A, Achimas-Cadariu P. The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer. *J BUON*. 2015;20(1):114-9.
36. Vlad C, Kubelac P, Vlad D, Irimie A, Achimas-Cadariu P. Evaluation of clinical, morphopathological and therapeutic prognostic factors in rectal cancer. Experience of a tertiary oncology center. *J BUON*. 2015;20(1):92-9.
37. Oskay-Oezcelik G, Pignata S, Joly F, Vergote I, Maciejewski M, Gonzales A, et al. What do ovarian cancer patients expect from their doctors and therapy management? Results of a European survey of NOGGO/ ENGOT-OV9. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8 Suppl 1):439.
38. Achimas-Cadariu P IM, Lancrajan I, Pop F, Oskay-Ozcelik G, Sehouli J. Structural equation modeling - tool in assessing expectations of patients treated for ovarian cancer in a romanian tertiary cancer center. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8 Suppl 1):529.
39. Gultekin M, Dursun P, Vranes B, Laky R, Bossart M, Grabowski JP, et al. Gynecologic oncology training systems in Europe: a report from the European network of young gynaecological oncologists. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1500-6.
40. Manchanda R, Halaska MJ, Piek JM, Grabowski JP, Haidopoulos D, Zapardiel I, et al. The need for more workshops in laparoscopic surgery and surgical anatomy for European gynaecological oncology trainees: a survey by the European Network of Young Gynaecological Oncologists. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1127-32.
41. Bochis OV, Fetica B, Vlad C, Achimas-Cadariu P, Irimie A. The importance of ubiquitin E3 ligases, SCF and APC/C, in human cancers. 2015. 2015;88(1):6.

42. Pop LA, Puscas E, Pileczki V, Cojocneanu-Petric R, Braicu C, Achimas-Cadariu P, et al. Quality control of ion torrent sequencing library. *Cancer Biomark*. 2014;14(2-3):93-101.
43. Braicu C, Pileczki V, Pop L, Petric RC, Chira S, Pointiere E, et al. Dual Targeted Therapy with p53 siRNA and Epigallocatechingallate in a Triple Negative Breast Cancer Cell Model. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0120936.
44. Muresan M, Zaharie F, Bojan A, Frinc I, Dima D, Selicean S, et al. MicroRNAs in liver malignancies. *Basic science applied in surgery. J BUON*. 2015;20(2):361-75.
45. Braicu C, Cojocneanu-Petric R, Chira S, Truta A, Floares A, Petrut B, et al. Clinical and pathological implications of miRNA in bladder cancer. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:791-800.