



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# **Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**

## **Rezumatul tezei de abilitare**

### **Provocări în tratamentul cancerului colorectal**

**CLAUDIA CRISTINA BURZ**

2021

Cancerul colorectal reprezintă o problemă majoră de sănătate fiind a doua cauză de deces prin cancer în lumea întreagă. Majoritatea pacienților se prezintă cu boala în stadiul avansat când tratamentul sistemic reprezintă singura opțiune terapeutică cu supraviețuire la 5 ani limitată iar, dintre pacienții tratați chirurgical cu intenție curativă, 50% vor dezvolta metastaze la distanță. Afectarea psihoemoțională este adesea întâlnită la pacienții cu patologie oncologică, secundară atât evoluției bolii dar și efectelor secundare ale tratamentului și este responsabilă de scăderea complianței la tratament și secundar, scăderea supraviețuirii.

Teza de abilitare prezintă rezultatele studiilor care au avut ca scop evaluarea răspunsului tumoral la terapia sistemică pe bază de 5 Fluorouracil și Oxaliplatin cu identificarea mecanismelor implicate în inducerea apoptozei tumorale, a efectelor secundare dar și studiul farmacocineticii Oxaliplatinului. De asemenea, stabilirea valorii predictive a unor citokine proinflamatorii atât în ce privește răspunsul la chimioterapie cât și apariția sindromului anxios –depresiv a reprezentat o alta direcție a cercetării. **Cunoașterea acestor elemente ar permite individualizarea tratamentului prin adaptarea dozelor în funcție de metabolismul fiecărui pacient și fenotipul tumoral cu scopul de a crește toleranța la tratament respectând puterea citotoxică a moleculei. Mai mult, identificarea precoce a sindromului anxios-depresiv va duce la creșterea complianței la tratament și implicit, creșterea supraviețuirii pacienților cu cancer colorectal.**

Studiul clinic a fost realizat în Departamentul de Oncologie Medicală al Institutului Oncologic “Prof Dr. Ion Chiricuță”, Cluj –Napoca. În ceea ce privește studiile experimentale, acestea au fost realizate la Institutul “Karolinska”, Stockholm, Suedia, Departamentul de Genomică Funcțională a Institutului Oncologic, Institutul de Cercetare pentru Instrumentație Analitică INCDO-INCE 2000, Cluj-Napoca și Departamentul de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

**Teza de abilitare este structurată în două părți principale:**

**Partea 1:** Principalele rezultate științifice originale publicate, realizările profesionale, activitate didactică și de cercetare desfășurată precum și direcțiile viitoare de dezvoltare

**Partea 2** structurată pe două părți :

- a) Partea generală : cuprinde studiul de literatură, cu principalele date privind tema de cercetare - cu accent pe valoarea predictive și prognostică a miARN-ului, a celulelor tumorale circulante și a statusului imun la pacienții cu cancer colorectal, alături de principalele studii privind eficacitatea și toxicitatea tratamentului cu Oxaliplatin
- b) Partea specială *este structurată în 6 capitole* după cum urmează:

**1. STUDIUL CLINIC: Evaluarea eficacității tratamentului cu oxaliplatină la pacienții cu cancer colorectal metastatic** – rezultatele studiului efectuat pe pacienți cărora li s-a administrat tratamentul oncologic standard au arătat rata de răspuns la tratament de 53.49% dintre care 6.98% pacienți au prezentat răspunsuri complete iar rezecția metastazelor după chimioterapie a fost posibilă la 6 pacienți (18.35%). Toxicitatea cel mai des întâlnită a fost neurologică. Intervalul liber de boală al pacienților tratați a fost de 7 luni.

- 2. STUDIUL PARAMETRIILOR FARMACOCINETICI AI OXALIPLATINEI** s-a determinat în patru compartimente (sânge, plasmă, plasmă ultrafiltrată, urină) prin spectrofotometria de masă inductibilă cuplată cu plasmă. Rezultatele au arătat că parametrii farmacocinetici ai oxaliplatiniei sunt dependenți de doza administrată dar și de compartimentul în care s-au evaluat.

3. **STUDIUL IN VITRO AL RADICALILOR LIBERI DE OXIGEN GENERAȚI ÎN CURSUL APOPTOZEI INDUSE DE SĂRURILE DE PLATINĂ** pe linia celulară tumorală de colon HCT p25 wt. Prin metoda ELISA care cuantifică fragmente proteice eliberate în timpul apoptozei prin activarea caspazelor am evaluat moartea celulară indusă de săruri de platină (oxaliplatină respectiv cisplatină). Radicalii liberi de oxigen generați în cursul apoptozei celulare au fost evaluați prin spectrofotometrie și citometrie de flux. iar prin utilizarea unor inhibitori specifici ai diferitelor tipuri de radicali de oxigen am evaluat modul în care aceștia influențează apoptoza indusă de săruri de platină.
4. **STUDIUL DE FARMACOGENOMICĂ AL OXALIPLATINEI IN VITRO PE LINII CELULARE DE CANCER COLORECTAL** s-a efectuat prin tehnica *apoptosis*-PCR-array pe linia celulară, colo320. Numeroase gene implicate în procese celulare multiple au fost supraexprimate sau subexprimate la două momente diferite ale expunerii la oxaliplatin.
5. **ROLUL PREDICTIV AL CITOKINELOR ÎN RĂSPUNSUL LA CHIMIOTERAPIE ȘI MODIFICĂRILE PSIHOEMOȚIONALE ALE PACIENȚILOR CU CANCER COLORECTAL.** Prin tehnica ELISA a fost deteminat nivelul interleukinelor IL6,IL8, IL10 în serul pacienților cu cancer colorectal. Rezultatele obținute au arătat o corelare, semnificativ statistic, între răspunsul la chimioterapie și nivelul IL8 sugerând valoarea predictivă a acestei citokine în răspunsul la chimioterapie.
6. **EVALUAREA SINDROMULUI ANXIOS DEPRESIV LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL ȘI CORELAREA CU SINDROMUL DUREROS-** utilizând diferite metode de evaluare a durerii (EVA, schema corporeală) și a sindromului depresiv-anxios (BECK, scala HAS) s-a evidențiat prezența sindromului dureros și afectare psihoemoțională cu incidență crescută la pacienții cu cancer colorectal și corelarea lor semnificativ statistic.
7. **CONCLUZII GENERALE.** Al cincilea capitol al tezei prezintă concluziile generale, specifice pentru fiecare capitol al părții speciale.