



IOSUD - UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale

TEZĂ DE ABILITARE

REZUMAT

**MANAGEMENT PLURIDISCIPLINAR IN NEOPLAZIILE
RARE, TOXICITATILE TRATAMENTELOR
ONCOLOGICE SI PROVOCARI RELATIONATE CU
REIRADIAREA LEZIUNILOR SECUNDARE**

**MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT IN RARE
NEOPLASIA, TOXICITIES OF ONCOLOGICAL
TREATMENTS AND CHALLENGES RELATED TO THE
REIRRADIATION OF SECONDARY LESIONS**

Conf. Dr. REBEGEA Laura-Florentina

**Domeniul de doctorat,
MEDICINA**

Seria AM. Medicina Nr. 21

GALAȚI 2021

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Teza de abilitare intitulată *“Management pluridisciplinar in neoplaziile rare, toxicitatile tratamentelor oncologice si provocari relationate cu reiradierea leziunilor secundare”* a fost elaborată în conformitate cu recomandările Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și a Legii Educației Naționale Nr. 1/2011, cu modificările și completările ulterioare.

Teza de abilitare prezintă activitatea mea profesională, didactică și științifică, anterioară depunerii dosarului de abilitare și ulterioară obținerii titlului de doctor, în ultima parte fiind prezentate direcțiile principale de dezvoltare viitoare.

Activitatea profesională universitară, didactică și de cercetare din perioada postdoctorală s-a concretizat în peste 208 de lucrări științifice publicate, dintre care 27 de articole științifice sunt publicate în fluxul Web of Science (10 în calitate de autor principal), 57 de articole sunt indexate BDI, 4 cărți (2 autor unic, 2 coautor), 2 suporturi de curs (fără ISBN), alte lucrări (articole) publicate în reviste și volume de conferințe și 5 contracte de cercetare câștigate prin competiție națională (1 contract în calitate de director). Factorul cumulat de impact pentru lucrările publicate în calitate de autor principal, de la ultima promovare, este peste 18, iar indicele Hirsch este 6, conform Web of Science Core Collection.

Conform recomandărilor Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), teza este alcătuită din trei secțiuni principale: Secțiunea I este intitulată „Sinteza activității științifice, academice și de cercetare”. Secțiunea II include „Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei”, dezvoltare care se va axa pe continuarea direcțiilor abordate până în prezent și menționate în lucrare, dar și pe extinderea ariei de interes. Secțiunea III conține „Referințe bibliografice” asociate conținutului primelor două secțiuni.

În prima secțiune sunt analizate succint principalele rezultate ale activității profesionale, academice, didactice și științifice.

Activitatea profesionala. Sunt absolventă a Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, promoția 1990, am parcurs toate etapele de la medic stagiar (1990-1991 la UMF București, Spitalul „Cantacuzino”, București), medic rezident în Radioterapie (1991-1994 în cadrul Institutului Oncologic București “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”), medic specialist Radioterapie (1995), ulterior medic primar Radioterapie (1999) iar din 2011 specialist și în Oncologie Medicală (specialitate obținută în cadrul Universității de Medicină și Farmacie, “Carol Davila” București), medic șef Laborator Radioterapie începând din 1995 și apoi, din 2016, medic șef și al Secției clinice Oncologie din cadrul Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei” din Galați.

Activitatea didactică. Am început cariera academică parcurgând toate gradele didactice specifice învățământului superior, începând cu anul 2007. În anul 2011, am devenit șef de lucrări titular, iar din anul 2015 sunt conferențiar universitar la Facultatea de Medicină și Farmacie din cadrul Universității “Dunărea de Jos” din Galați, susținând ore de curs și aplicații de Oncologie Medicală. Activitatea didactică și pedagogică cuprinde activități de elaborare a programelor analitice și a fișelor disciplinelor, elaborare suport de curs și teste grilă pentru examenul de licență, coordonare lucrări de finalizare a studiilor studenților de la specializarile Asistență Medicală și Medicină Generală, coordonare lucrări științifice prezentate de către studenți și rezidenți la sesiunile științifice naționale, activități de tutoriere a studenților și a medicilor rezidenți de la specialitățile Oncologie Medicală și Radioterapie ca și a medicilor rezidenți de la alte specialități care au în curricula stagiul de oncologie sau radioterapie.

Activitatea doctorală. În perioada 2006-2010 am realizat studiile doctorale, specializarea Radioterapie, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, sub îndrumarea Prof. Dr. Rodica Anghel. Acestea se încheie cu susținerea publică a tezei de doctorat intitulată „*Brahiterapia prin implant permanent cu Iod – 125. Corelarea parametrilor clinici și dozimetrici cu morbiditatea urinară și cu controlul biochimic*” și obținerea titlului de Doctor în Științe Medicale. Teza de doctorat a avut ca temă brahiterapia în cancerul de prostată, prin implant permanent cu surse radioactive de Iod-125; studiul a cuprins un lot de peste 100 pacienți, selecționați după criterii stricte și încadrați în grupe de risc conform criteriilor RTOG și AJCC; am analizat parametrii clinici, terapeutici și dozimetrici, precum și corelarea acestor parametri cu reacțiile urinare acute și tardive și cu controlul biochimic.

Activitatea postdoctorală s-a desfășurat în cadrul Facultății de Medicină și Farmacie din Universitatea „Dunărea de Jos” Galați, în Clinica Oncologie Medicală și în Laboratorul Radioterapie din Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Galați. Activitatea de cercetare științifică a fost orientată în mai multe direcții, interconectate, demonstrând un puternic caracter interdisciplinar, trei direcții fiind prioritare.

Prima direcție de cercetare, a constat în abordarea diagnostică și terapeutică în neoplaziile rare, direcție de studiu și cercetare remarcabilă prin provocările pe care le implică în etapele de diagnosticare, conduită terapeutică multidisciplinară și urmărire postterapeutică, având în vedere paucitatea ghidurilor de practică naționale și internaționale.

A doua direcție de cercetare este legată de probleme de diagnostic și tratament, relaționate cu toxicitățile tratamentelor oncologice, cercetare abordată în contextul evoluției tehnicilor de diagnostic, de tratament anti-tumoral, odată cu descoperirea și administrarea terapiilor moleculare țintite, cu modernizarea și perfecționarea tehnicilor de radioterapie; în acest context speranța de viață a pacienților a crescut, dar a crescut și probabilitatea și frecvența de apariție a toxicităților tardive, cu

impact asupra calității vieții, aspect care m-a preocupat și pe care le-am remarcat la supraviețuitorii de lungă durată și le-am raportat în studiile publicate fiind incluse și detaliate în teza *in extenso*.

Cea de a treia direcție de cercetare o constituie provocările privind reiradierea determinărilor secundare osoase și cerebrale prin modificări ale fracționării. Este bine cunoscut că pacientul cu boală neoplazică are un parcurs lung, începând cu debutul, diagnosticul, tratamentul multimodal, continuând cu urmărirea postterapeutică de lungă durată pe parcursul careia pot apărea recidive care necesită atât reiradieri cât și reluarea tratamentelor sistemice. Colaborarea cu fizicienii medicali și aprofundarea noțiunilor de radiobiologie mi-au permis efectuarea tratamentelor (reiradieri) și publicarea rezultatelor în literatura de specialitate. Obținerea celei de a doua specialități – oncologie medicală, mi-a permis abordarea mult mai rapidă și mai documentată a cazurilor.

Întrucât toate cele trei direcții de cercetare presupun multidisciplinaritate, împreună cu colegi de diverse specialități, din alte servicii și secții din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Galați, am constituit și implementat Comisia Oncologică de Diagnostic și Indicație Terapeutică. În cadrul acestei comisii am abordat diagnosticul și tratamentul tumorilor rare, atitudinea postterapeutică privind toxicitățile tratamentelor oncologice și creșterea supraviețuirii prin controlul loco-regional și reiradierea leziunilor secundare.

În **secțiunea a doua**, am prezentat direcțiile de dezvoltare, referitoare la cariera academică și de cercetare științifică bazate pe continuarea și extinderea direcțiilor de cercetare abordate până în prezent. Un obiectiv principal în dezvoltarea carierei, în special în cea de cercetare, ar fi să identific și să atrag resursa umană necesară unei echipe cât mai unitare de cercetare care să furnizeze rezultate de un înalt nivel științific, promovând valori precum spiritul de echipă, comunicare, colegialitate, bună practică, performanță.

Întreaga carieră profesională și de cercetare va fi orientată spre dezvoltarea de noi abilități, la standarde ridicate. Orientarea clinicii noastre și a mea personală, este de perfecționare și implementare a tehnicilor moderne de radioterapie, IMRT (radioterapie cu intensitate modulată) și VMAT (radioterapie volumetrică) având în vedere achiziția de aparatură nouă pentru radioterapie, de înaltă performanță. Principalele direcții de cercetare vor fi reprezentate de cercetarea în continuare a cazurilor cu neoplazii rare, cu duble localizări, sincrone sau metacrone, a toxicităților și eficienței radioterapiei normofracționate sau hipofracționate, ca o continuare a cercetărilor prezentate în cadrul tezei mele de abilitare.

Secțiunea III prezintă referințe bibliografice asociate conținutului primelor două secțiuni.

ABSTRACT HABILITATION THESIS

Habilitation thesis entitled “*Multidisciplinary management in rare neoplasia, toxicities of oncological treatments and challenges related to the reirradiation of secondary lesions*” was elaborated conforming to National Council of Titles, Diplomas and University Certificates Certification (CNATDCU) and conforming to National Education Law, no. 1/2011, with subsequent modifications and completions.

Habilitation thesis presents my professional, scientific and didactic activity, prior to submitting the habilitation file and after obtaining my PhD thesis. The last part of thesis contain the principal direction of future development.

University professional, didactic and scientific activity and after obtaining the PhD thesis is certified in 208 scientific articles published in extensor, of which 27 articles published in Web of Science flux (10 articles as principal author), 57 articles BDI, 4 books (2 as the only author and 2 as co-author), 2 courses (without ISBN), other articles published in scientific magazines and in volumes of conferences, 5 research contracts won in national competition (1 research contract as director). Cumulated impact factor for published articles after the promotion as associate professor, as principal author is bigger than 18, Hirsch index is 6, conforming to Web of Science Core Collection.

Conforming to National Council of Titles, Diplomas and University Certificates Certification (CNATDCU), the present thesis is composed of 3 principal sections: section Ist entitled “Synthesis of scientific, academic and research activity”, section IInd includes perspectives of evolution and development of career which will be focus on continuing the prior direction until now and mentioned in thesis and, also, will be focused on extending of aria of interest; section IIIrd contains “Bibliographic references” associated with tow first sections.

In the first section, the main results of my professional, academics, didactic and scientific activities are briefly analyzed.

Professional activity: Graduate of **Faculty of Medicine**, „Carol Davila” Medicine and Pharmacy University Bucharest, graduate promotion 1990, I went through all stages from intern (1990 – 1991 at “Cantacuzino” Hospital „Carol Davila” Medicine and Pharmacy University Bucharest), resident physician in radiotherapy (1991-1994) in “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” Oncological Institute, specialist physician in radiotherapy (1995), to primaryphysician in radiotherapy; also, in 2011, I have obtain the second specialisation in medical oncology („Carol Davila” Medicine and Pharmacy University Bucharest); starting with 1995 I am Head of Radiotherapy Department and starting with 2016, also, I lead the Clinical Medical Oncology Department from „Sf. Apostol Andrei” Emergency Clinical County Hospital Galati.

Didactic activity. Academic career is characterized by completion of didactic specific university grades, starting with 2007. In 2011, I became university lecturer and, starting with 2015, I am associate professor at Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University Galati, holding theoretical and practical courses of Medical Oncology. Pedagogical and didactic activity involves elaboration of analytical programs, discipline sheet, course support, and tests for bachelor exam, coordination of final studies papers for General Medicine and Nurses specializations, coordination of scientific articles presented by students, intern physicians from medical oncology and radiotherapy specialties, or intern physicians from other specialties which have in training curriculum, oncology and radiotherapy stages.

Doctoral activity. In period 2006 – 2010 I have performed PhD studies, radiotherapy specialization, at „Carol Davila” Medicine and Pharmacy University Bucharest, under supervision of university professor, PhD Rodica Anghel. This period ended with public presentation of PhD thesis, entitled “**Permanent implant brachytherapy with Iodine 125. Correlation of clinical and dosimetric parameters with urinary morbidity and with biochemical control**” and I obtained title of Doctor in Medical Science. The subject of PhD thesis was prostate cancer brachytherapy by permanent implant with Iodine 125 radioactive sources; the study involved more than 100 patients, selected conforming with strict criteria and grouped in sub-lots of patients function of risk factors, regarding RTOG and AJCC criteria; I analyzed clinical, therapeutically and dosimetric parameters and, also, the correlation between these parameters with acute and late urinary toxicity and with biochemical control.

Postdoctoral activity was performed in Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University Galati, in Medical Oncology Clinic and Radiotherapy Department from „Sf. Apostol Andrei” Emergency Clinical County Hospital Galati.

Scientific research activity was focus on many directions, inter-connected, indicating a strong character inter-disciplinary with priority in 3 of these directions.

First research direction was diagnostic and therapeutically approach in rare neoplasia, remarcable direction due to the involved challenges in diagnostic, therapeutically multidisciplinary management and post-treatment follow-up, taking into cosideration the paucity of national and international guidelines in rare tumors.

Second research direction is referring at diagnostic and treatment problems related to oncological therapy’s toxicities; this research was context to evolution of diagnostic techniques, of oncology treatments, concomitant with discovering and performing targeted molecular treatments, with developing of modern radiotherapy techniques; in this context, hope of life and quality of life have increased and, consequently, frequency and probability of late toxicities which is impacting

quality of life; this aspect preoccupied myself and draw my attention at long survivor patients; also, these issues are published in my articles and are present in detail, in my habilitation thesis.

The third direction of research is represented by the challenges regarding re-irradiation of bone and brain secondary determinations through changes in fractionation. It's well known that oncological patient had a long way, starting with debut, symptomatology, diagnosis, multimodal treatment and continuing with post-therapeutically long follow-up. During follow-up period relapses that might require re-irradiation or systemic therapies' re-administration can occur. Close collaboration with medical physicists and radiobiological information's inquiring allowed me to perform re-irradiation treatments and to publish the results in specialty literature.

Since I have obtain the second medical specialty, medical oncology, I have the opportunity of more rapid and documented approach of cases.

Because all 3 research directions involve many medical specialties, together with my colleagues from different departments of „Sf. Apostol Andrei” Emergency Clinical County Hospital Galati, we have formed and implemented Oncological Committee for Diagnostic and Therapeutically Indication. In this committee we debate diagnostic and treatment of rare tumors, post-therapeutically attitude regarding oncological treatment toxicities and increasing of survival and loco-regional control.

In the second section I have presented development direction, regarding to academically career and scientific research based on continuing and extending directions of research approached until now. The main objective in development of my career, especially in research one, will be to identify and attract the human resources necessary to build a strong and unitary research team who can provide scientifically results at high level, promoting team spirit, communication, collegiality, good practice and performance.

The entire professional and research career will be oriented to development of new abilities at high standards. Our clinic is oriented (also, myself) to implement and improvement of modern radiotherapy techniques such as, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and volumetric arc therapy (VMAT), taking into consideration the new and performance radiotherapy equipment that was purchased in our department.

The main research directions will be represented by researching of patients with rare tumors, of patients with two or more cancer sites, synchronous or metachronous, of toxicities and efficiency in radiotherapy with conventional or modified fractionation, as a continuation of research, presented in my habilitation thesis.

The third section presents the bibliographic references associated with the previous two sections content.