



UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ

TEZĂ DE ABILITARE

CONSIDERAȚII MORFOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE ÎN PATOLOGIA TUMORALĂ ȘI NETUMORALĂ

REZUMAT

CANDIDAT,
Conf. Univ. Dr. Mariana DEACU

2024

Prezenta teză de abilitare reprezintă o sinteză a realizărilor profesionale de la debutul meu în învățământul superior medical și până în prezent, care reflectă în egală măsură experiența profesională ca medic anatomo-patolog, cadru didactic universitar, precum și experiența în planul cercetării științifice.

Teza de abilitare a fost redactată cu respectarea prevederilor Ordinului Ministerului Educației și Cercetării Științifice nr. 3121/21.01.2015, precum și cu respectarea Regulamentului Universității „Ovidius” din Constanța nr.141/16.05.2016, privind organizarea și desfășurarea procesului de obținere a atestatului de abilitare și este alcătuită din trei părți conform recomandărilor CNATDCU și a legislației în vigoare.

Titlul tezei de abilitare, formulat într-o manieră holistică, propune o perspectivă asupra rezultatelor unor studii și proiecte de cercetare în specialitatea Anatomie Patologică prezentate sistematizat, care au vizat patologia netumorală și tumorală.

Prima parte a tezei cuprinde principalele realizări personale în plan profesional medical, în plan academic și științific.

În plan profesional medical am debutat în anul 1996 ca medic stagiar de medicină generală, prentu ca ulterior, prin examen național de rezidențiat să devin medic rezident în specialitatea Anatomie Patologică. Formarea mea profesională s-a desăvârșit odată cu obținerea calității de medic specialist în anul 2001 și mai apoi, în anul 2005, de medic primar anatomo-patolog. În tot acest răstimp, am înțeles importanța diagnosticului anatomo-patologic și misiunea mea de a lucra în beneficiul clinicianului și al pacientului, aspecte care mă motivează și acum să mă perfecționez continuu. Din perspectiva funcției de medic șef, am fost preocupată constant de dezvoltarea și modernizarea serviciului prin achiziția de echipamente, amenajarea spațiului de lucru, dezvoltarea tehnicii de imunohistochimie, creșterea calității serviciilor furnizate, organizarea activității și asigurarea unui cadru optim de lucru pentru membri echipei din care fac parte și colaborarea interdisciplinară.

În plan academic, cariera mea a început în Februarie 1998 ca Preparator Universitar la disciplina Anatomie Patologică, Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius” Constanța. În parcursul meu academic am dobândit calitatea de Asistent Universitar în anul 2001, în anul 2006 Șef Lucrări Universitare, iar din anul 2013 sunt Conferențiar Universitar. În calitate de cadru didactic am susținut activități de predare cursuri și îndrumare de lucrări practice, am elaborat pentru fiecare curs și lucrare practică materiale pe suport electronic în Microsoft Office – Power Point cu noțiuni specifice Anatomiei Patologice, am participat în calitate de autor și coautor la elaborarea cărților de curs și a cărților de lucrări practice pentru studenții medicinisti ai Diviziei Române, respectiv Diviziei Engleze, am contribuit permanent la completarea și actualizarea materialului didactic cu specific, am insistat pe fixarea de către studenți a noțiunilor dobândite și aplicarea acestora prin dezvoltarea capacității de recunoaștere și diagnosticare a leziunilor din punct de vedere anatomo-patologic, precum și realizarea de corelații cu noțiunile dobândite la celelalte discipline preclinice și clinice. Am participat în calitate de îndrumător la elaborarea a 30 de lucrări de licență, iar în calitate de coordonator la 27, toate notate cu calificativul maxim. Sunt Îndrumător de an la specializarea Medicină Generală, anul III seria A, perspectivă din care am o bună colaborare cu studenții și reprezentanții acestora.

În planul cercetării științifice debtul meu a avut loc odată cu studiul doctoral, finalizat în anul 2007 cu susținerea publică a tezei cu titlul „*Studiul morfologic al structurilor glandulare mamare și implicarea lor în leziunile displazice și tumorale*”, elaborată sub coordonarea

științifică a regretatului Prof. Univ. Dr. Dan Ulmeanu. Cazuistica bogată și diversă a Serviciului Clinic de Anatomie Patologică în care îmi desfășor activitatea, mi-a oferit posibilitatea să aprofundez și alte patologii în afara celei a glandei mamare, cu rezultate concretizate în: 17 articole publicate în extenso în calitate de autor principal în reviste medicale cotate ISI; 21 articole publicate în extenso în calitate de co-autor, în reviste medicale cotate ISI; 18 articole publicate în rezumat în reviste cotate ISI; 20 articole publicate în extenso în reviste cu ISSN/ISBN; 24 articole în extenso publicate în reviste B+/BDI; 30 de lucrări comunicate/rezumat, apărute în revistele unor manifestări științifice naționale și internaționale. Astfel, activitatea mea științifică este descrisă la acest moment de indicii scientometrice calculați de bazele de date internaționale *ISI Web of Science (Core Collection) index Hirsh 7*, respectiv Google Academic index Hirsh 7. Am lucrat alături de nume cunoscute ale Anatomiei Patologice din România, la proiecte naționale concretizate în traducerea în limba română a unor tratate de patologie consacrate: **RUBIN PATOLOGIE – MECANISMELE BOLILOR UMANE** – Editor Wolters Kluwer, Editura Hipocrate, Editia a opta, anul 2022; **GHID PRACTIC DE PATOLOGIE CLINICĂ** – Editor James Carton, Editura HIPOCRATE, Editia a 2-a, anul 2017. Am contribuit, împreună cu membri Colectivului de Cercetare al SCAP–SCJU Constanța, la elaborarea tratatului **PATOLOGIE GENERALĂ**, editura Academia de Științe Medicale, Editura ArtPRESS Timișoara, anul 2020 sub coordonarea D-nei Prof.univ.dr. Așchie Mariana. Am participat începând din anul 2003, alături de colegii mei din SCAP și de asemenea, alături de Colectivul de Cercetare Științifică din SCAP–SCJU Constanța coordonat de D-na Prof. Univ. Dr. Așchie Mariana, la realizarea studiilor în cadrul a 17 proiecte de cercetare științifică, în calitate de membru-executant, responsabil științific, director de proiect, expert.

Temele de cercetare pe care le-am urmărit și prezentat în această lucrare, au avut în vedere rolul histopatologiei și abordarea interdisciplinară a leziunilor pulmonare restrictive alveolare și septale, morfometria și sistemele de scorificare utilizate în histopatologie, precum și evaluarea elementelor constitutive ale microclimatului tumoral.

Rolul histopatologiei și interdisciplinaritatea în leziunile pulmonare restrictive cu localizare alveolară sau septală. Bolile pulmonare restrictive reprezintă un grup amplu de afecțiuni, cu origine extrinsecă (extrapulmonară) sau intrinsecă (leziuni ale parenchimului pulmonar), cu patogeneză complexă determinată atât leziuni directe ale parenchimului pulmonar cât și de implicarea sistemică. Odată cu debutul injuriei pulmonare, în organul lezat sunt recrutate celulele inflamatorii care au rolul de a repara țesutul. Acestea eliberează citokine, specii reactive de oxigen, factori de creștere și chemokine, cu rol în vindecare și în același timp, în susținerea și promovarea infiltratului inflamator. Totuși, persistența celulelor inflamatorii lezează matricea extracelulară și stimulează fibroza. Modificările morfologice constituie substratul modificărilor funcționale. Remodelarea pulmonară produsă de leziunile inflamatorii și fibrotice este responsabilă de scăderea complianței și creșterea presiunii statice de recul. Toate afecțiunile restrictive pulmonare au în comun leziuni de intensități variabile ale structurilor alveolare, interstițiului și/sau căilor aeriene mici. Prin urmare, un diagnostic corect al acestora implică obligatoriu criterii clinice, radiologice și histopatologice. Interdisciplinaritatea trebuie asigurată de cel puțin un pneumolog, un radiolog și un anatomo-patolog. Această colaborare este benefică pacientului prin creșterea acurateții diagnosticului ca urmare a acordului interobservatorilor. Obligatorietatea colaborării multidisciplinare derivă din faptul că toate cele trei ramuri de bază (clinică, imagistică și histopatologică) prezintă anumite

limite care pot fi depășite doar împreună. Cazuri precum *Lipoproteinoza alveolară pulmonară asociată cu zone emfizematoase* reprezintă o provocare diagnostică pentru toate specialitățile implicate. Este o afecțiune patologică rară, caracterizată prin acumularea alveolară de material lipoproteic, ca urmare a incapacității macrofagelor de a elibera spațiile alveolare de surfactantul uzat. Cea mai frecventă cauză a acestui sindrom clinico-patologic este dezvoltarea autoanticorpilor care neutralizează GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage), care induce forma primară a bolii. Forma secundară este determinată de expunerea la noxe sau indusă de alte condiții patologice ca: defectele enzimatice, bolile autoimune, bolile imunosupresive sau infecțiile respiratorii. Manifestările clinice sunt în general nespecifice. Investigarea imagistică a plămânilor aduce informații sugestive pentru diagnostic și în același timp atrage atenția asupra asocierii mai puțin întâlnite a unor leziuni. Confirmarea este realizată prin examenul anatomo-patologic al produsului obținut prin lavaj bronșic, completat de histopatologia pe țesutul pulmonar prelevat prin puncție-biopsie, care prin utilizarea colorațiilor uzuale și speciale aduce informații asupra prezumției clinice și certifică prezența emfizemului. Asocierea celor două leziuni, fiecare dintre ele cu patogeneză diferită, este una rară, iar diagnosticarea corectă a fost posibilă printr-o colaborare interdisciplinară strânsă.

Constelația afecțiunilor pulmonare restrictive a fost completată într-un mod rapid și provocator de infecția cu virusul SARS-CoV-2 care este tip ARN și care determină un răspuns imun cu eliberarea semnificativă de citokine și chemokine, provocând sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiență multiplă de organ. Cunoștințele medicale, reduse la momentul respectiv, despre evoluția infecției cu noua tulpină Corona, precum și regulile impuse în timpul pandemiei COVID-19, au făcut ca managementul cazurilor să fie unul dificil. Astfel s-au născut întrebările: Este infecția SARS-CoV-2 cauza decesului? Este doar un factor circumstanțial sau favorizant? Este o condiție specială? În această idee, autopsia rămâne o metoda de bază, considerată „standard de aur”, atât în ceea ce privește stabilirea certă a diagnosticului, cât și în scop de cercetare științifică cu privire la mecanismele bolii. Colaborarea cu echipa Serviciului Clinic Județean de Medicină Legală din Constanța, a făcut posibil studiul *Caracteristici morfopatologice induse de infecția cu SARS-CoV-2 - o serie de 57 de autopsii*, al doilea ca număr de cazuri după cel al lui Edler et al. care este mai amplu și a inclus 80 de cazuri, vine în completarea cunoștințelor despre modificările morfologice pulmonare induse de noua tulpină. Injuria pulmonară observată la cazurile cu infecție SARS-CoV-2 autopsiate este dominată de afectarea alveolară difuză (DAD) cu diferite modele de evoluție (exsudativă, proliferativă, fibrotică) și de un statut de hipercoagulabilitate reflectat de tromboze frecvente și extinse, în principal la nivelul arterelor pulmonare mici și medii, care reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Alte aspecte morfologice asociate cu infecția SARS-CoV-2 sunt modificările citopatice ale pneumocitelor, hiperplazia și/sau detașarea pneumocitelor de tip II, celulele gigante multinucleate, metaplazia scuamoasă și pneumonia în organizare. În opinia noastră, pneumonia determinată de infecția COVID-19 combină aspectele clasice ale pneumoniei alveolare și interstițiale, cu unele particularități reprezentate de prezența predominantă a membranelor hialine alveolare, tromboză extensivă și fibroza nesistematizată.

La trei ani de la debutul pandemiei, au început să apară studii prospective privind schimbările pe termen lung ale infecției cu SARS-CoV-2, precum și analiza comparativă a fibrozei pulmonare induse de acesta (FPPC) cu fibroza pulmonară idiopatică (FPI). Experiența conferită de evaluarea morfologică a țesutului pulmonar cu leziuni induse de SARS-CoV-2, ne-

a permis să contribuim alături de echipa de pneumologi ai SCJU Constanța la elaborarea review-ului *Aspecte clinico-patologice ale fibrozei pulmonare post-COVID-19 în comparație cu fibroza pulmonară idiopatică*. Există numeroase caracteristici similare între FPPC și FPI în ceea ce privește aspectele clinice, factorii de risc, testele respiratorii și modificările imagistice și histopatologice, precum și unele diferențe notabile. În ceea ce privește histopatologia, FPI și FPPC determină ambele la nivel pulmonar DAD și fibroză. Constatările de fibroză pulmonară în COVID-19 sunt limitate și necesită cercetări morfologice suplimentare. FPPC determină consecințe semnificative, ireversibile, care afectează calitatea vieții pacienților după infecția cu SARS-CoV-2.

Morfometrie și sisteme de scorificare histopatologice. Examenul histopatologic reprezintă baza studierii leziunilor inflamatorii, degenerative și tumorale cu scopul de a stabili un diagnostic. Metodele de cuantificare histopatologică sunt susținute de tehnici precum: imunohistochimia, imunofluorescența sau hibridizarea in situ. Cele trei tipuri de evaluări ce se pot efectua sunt calitative, cantitative și semicantitative. Evaluarea calitativă cuprinde examenul structurilor morfologice examinate, o parte descriptivă (definirea elementelor examinate) și una vizuală. Evaluarea cantitativă conferă vigurozitate datelor de lucru prin permiterea efectuării unor corelații mult mai precise cu datele clinice și biologice și are la bază patologia digitală. Evaluarea semicantitativă reprezintă cea mai utilizată metodă, servește ca abordare complementară celei cantitative, iar rolul principal îl are observatorul care atribuie un scor/grad țesutului examinat în vederea efectuării analizei statistice prin diverse metode. Morfometria, ca metodă cantitativă, țintește în primul rând modificările care interesează nucleul, deoarece la acest nivel se produc primele modificări ale procesului carcinogenic. Morfometria nucleară este un instrument auxiliar care ajută în distincția leziunilor benigne de cele maligne prin măsurarea dimensiunilor, formelor, texturilor și densității nucleare. În *Studiul morfometric nuclear comparativ între CDIS și țesutul normal al glandei mamare în repaus funcțional*, utilizarea acestei metode în evaluarea țesutului mamar în repaus funcțional a arătat că, valorile medii obținute pentru parametrii morfometrici care descriu dimensiunea și forma nucleilor epiteliali nu prezintă diferențe semnificative între fazele foliculară și luteală ale ciclului menstrual, în concordanță cu studiile internaționale. Aceste rezultate le-am utilizat drept repere, pentru compararea rezultatelor obținute prin aplicarea morfometriei pe țesutul glansular mamar cu CDIS. Astfel, în celulele epiteliale ductale ale CDIS, nucleii prezintă polimorfism variabil și valori crescute ale ariei nucleare prin comparație cu cei ai țesutului normal al glandei mamare în repaus funcțional, iar creșterea ariei nucleare induce valori crescute ale celorlalți parametri morfometrici. Aceste rezultate oferă informații despre agresivitatea tumorii, invazie și prognostic.

Fie că este vorba de măsurători semicantitative (sisteme de scorificare), fie de măsurători cantitative (morfometrie), ultimul, dar nu cel din urmă rol al acestora se referă la aplicabilitatea clinică în vederea terapiei pacienților. Astfel, pe baza sistemelor de scorificare, numeroase cancere beneficiază nu numai de instrumente de diagnostic, cât și de scoruri de răspuns tumoral. Acestea evaluează rata răspunsului terapeutic pe care diverse medicații sau tehnici (adjuvante sau neoadjuvante) le exercită asupra celularității maligne, scopul fiind dublu: evaluarea eficienței tratamentului și prognosticul pacientului. Lucrarea *Rolul predictiv al sistemului de scorificare histopatologică în tumorile adipoase - lipom, tumoră lipomatoasă atipică și liposarcom*, este rezultatul studiului retrospectiv pe 10 ani, realizat împreună cu

echipa de cercetători din SCAP-SCJU Constanța asupra neoplasmelor cu originea în țesutul adipos, care reprezintă, de altfel, cel mai frecvent tip de tumori ale țesuturilor de părți moi. Reevaluarea histopatologică, conjugată cu examenul imunohistochimic cu utilizarea anticorpilor monoclonali MDM2 (IF2, gata de utilizare, metoda HIER-DAB), CDK4 (DCS-35, gata de utilizare, metoda HIER-DAB), CD34 (QB-END/10, gata de utilizare, metoda HIER-DAB) și CD31/PECAM-1 (EP78, gata de utilizare, metoda HIER-DAB), precum și cu hibridizarea cromogenică in situ (CISH) pentru detectarea amplificării genei MDM2 la regiunea 12q15, cu ajutorul sondei ZytoDot SPEC MDM2 (Bremerhaven, Germania) marcată cu Digoxigenină, ne-a permis să încadrăm cazurile cu o acuratețe mai mare în tumori lipomatoase benigne, atipice și liposarcoame. Prin intermediul acestui studiu propunem un scor bazat pe caracteristicile histopatologice: severitatea atipiei nucleare, pleomorfismul celular, proliferarea țesutului fibros și a lipoblaștilor, precum și cuantificarea activității mitotice. Astfel, am observat că acest scor ghidează diagnosticul histologic, ajutând la realizarea diagnosticului diferențial ($p < 0,001$). Un avantaj al acestui scor este reprezentat de posibilitatea realizării diagnosticului diferențial între toate cele trei entități majore, nu doar între lipom și ALT. Mai mult, noi am constatat că acest scor are o valoare semnificativă statistic în anticiparea rezultatelor testelor imunohistochimice și genetice ale MDM2 și CDK4 ($p < 0,001$) care susțin diagnosticul histopatologic. Un alt element important pe care l-am avut în vedere a fost densitatea microvascularizației tumorale care, după tratamentul radioterapeutic la cazurile care se pretează la acesta, nu suferă modificări. Am observat că o valoare limită de $\geq 38,75$ vase/mm² este foarte sugestivă pentru diagnosticul de liposarcom, cu o sensibilitate de 94,1% și o specificitate de 100%, acest cut-off având o fidelitate mai mare în diagnosticul liposarcoamelor, decât activitatea mitotică. O altă observație este aceea că, la depășirea pragului de 16,25 vase/mm² atipiile nucleare sunt mult mai frecvente. Acest prag poate fi considerat punctul de cotitură către o leziune malignă.

Evaluarea elementelor constitutive ale microclimatului tumoral. Microclimatul tumoral reprezintă o structură complexă alcătuită dintr-o gamă variată de elemente celulare dispuse într-o matrice extracelulară modificată. Componentele non-celulare ale matricei sunt reprezentate de collagen, fibronectină, laminină și hialuronan, iar componentele celulare de la acest nivel sunt reprezentate de celulele tumorale, celulele stromale și cele imune. Celulele imune prezente în microclimatul tumoral sunt o componentă determinantă și au capacitatea fie de a suprima, fie de a promova creșterea tumorală și sunt divizate în două mari categorii, ale imunității înnăscute și ale imunității adaptative. Prima categorie include neutrofilele, macrofagele și celulele dendritice. Cea de-a doua categorie are nevoie de o activare, ce constă în expunerea la antigeni specifici pentru a forma o memorie imună care să îmbunătățească răspunsul. Componentele active sunt reprezentate de limfocitele T, limfocitele B și celulele natural-killer (NK). O modalitate prin care celula malignă poate scăpa de apărarea imună este prin axa receptorului morții programate 1 (PD1) și ligandului său [ligandul morții programate-1 (PD-L1)].

Lucrarea Evaluarea expresiei imunohistochimice a receptorului de moarte programată-ligand 1 și asocierea acesteia cu limfocitele infiltrante tumorale și statusul p53 în cancerul mamar triplu negativ este rezultatul unui proiect de cercetare care a avut în vedere analiza asocierilor dintre imunoexpresia PD-L1 și distribuția TIL-urilor stromale (stTILs) în relație cu caracteristicile clinico-morfologice ale pacienților cu cancer de glanda mamară triplu-negativ (TNBC), precum și evaluarea valorii imunoexpresiei PD-L1 ca factor de prognostic și

corelarea acesteia cu imunoexpresia p53. În conjuncție cu examenul histopatologic care a stabilit malignitate, imunohistochimia ne-a permis încadrare cazurilor ca triplu-negative prin evaluarea receptorilor ER, PR și a statusului HER2/neu, precum și evaluarea PDL-1, CD8 și p53. Studiul nostru a arătat o asocierie semnificativă statistic între expresia PDL-1 și vârsta peste 50 ani, dimensiunea tumorii pT, invazia limfovaculară, nivelul stTILs, prezența TIL-urilor CD8+, precum și imunoexpresia p53. Majoritatea tumorilor cu o reacție imunopozitivă pentru PD-L1 au fost asociate cu un indice Ki67 ridicat. TNBC este o variantă relativ rară de subtip molecular de BC, care este asociată cu un prognostic prost, iar caracteristicile sale morfologice și moleculare îl fac dificil de tratat, fiind responsabil de până la 25% din decesele pacientelor cu cancer de glandă mamară. Deoarece nu răspunde la hormonoterapie sau la Trastuzumab, alături de chimioterapie și radioterapie, imunoterapia este o nouă abordare pentru tratarea tumorilor extrem de „imunogene” așa cum este și cancerul mamar triplu-negativ. Gena proteinei tumorale p53 (TP53) joacă un rol important în carcinogeneză și poate prezenta două tipuri de mutații care conduc la o imunoexpresie aberantă a proteinei p53: mutații de tip „nul” și „mutații nonsens” cu o „supraexprimare” pentru proteina p53. Mutația genei TP53 poate duce la o reacție slabă a celulelor T CD8+, care poate afecta răspunsul la imunoterapie. În lotul nostru, au fost identificate șase cazuri cu supraexprimare a p53, 85,7% dintre ele fiind și pozitive pentru CD8 TIL, în concordanță cu studii internaționale care arată că mutațiile „nonsens” ale genei TP53 pot declanșa un răspuns imunologic foarte diferit de mutațiile „de tip nul” ale TP53 în TNBC. Identificarea cazurilor cu imunoexpresie aberantă a p53, este importantă deoarece poate anticipa un răspuns bun la imunoterapie și se poate dezvolta o nouă terapie care vizează această cale de carcinogeneză. În aceeași sferă de abordare morfologică a microclimatului tumoral se încadrează și proiectul de cercetare cu privire la agresivitatea neoplasmelor astrocitare, din care am prezentat lucrarea *Implicațiile imaturității celulare în necroza și microvascularizația glioblastomelor IDH-wildtype*. În prezent, glioblastomul IDH-wildtype este o entitate tumorală distinctă de gliomele sistemului nervos central, iar două dintre criteriile care definesc diagnosticul său sunt necroza tumorală și proliferarea microvasculară. Studiul nostru este unul retrospectiv, realizat pe o perioadă de 10 ani, asupra a 114 tumori gliale dintre care 39 au fost încadrate ca glioblastom IDH-wildtype. Scopul a fost acela de a observa rolul prognostic în supraviețuirea pacientului a gradului de maturitate celulară responsabil de procesele hipoxice care conduc la apariția necrozei și microvascularizației, remarcând asocierile acestora cu parametrii imagistici și morfogenetici. Alături de informațiile obținute prin evaluare histopatologică, imunohistochimică și de hibridizare fluorescentă in situ (FISH), am considerat parametrii imagistici furnizați de examenul computer-tomograf (CT) (localizarea, dimensiunea tumorii, volumul tumorii, edemul peritumoral și deplasarea liniei mediane), precum și tipul de rezecție evaluat postoperator prin rezonanță magnetică (RMN). Cele mai importante aspecte privind prognosticul negativ în supraviețuirea pacientului au fost reprezentate de vârsta înaintată, prezența volumului rezidual și absența a cel puțin unei metode terapeutice din tratamentul trimodal standard. Prezența unei populații majoritare de celule imature a reprezentat un factor de risc independent pentru deces. Pe lângă acest aspect, imaturitatea combinată cu debutul acut (sub 1 lună) a simptomelor sau vârsta peste 50 de ani sau cu prezența rezidului tumoral, au reprezentat factori de risc negativ majori în ceea ce privește supraviețuirea pacientului. Cuantificarea procentuală a necrozei nu a

reprezentat un factor de risc, în timp ce asocierile densității microvasculare cu vârsta peste 50 de ani și imaturitatea celulară au reprezentat factori de risc pentru mortalitate.

Partea a doua a tezei de abilitare prezintă principalele direcții de dezvoltare a activității mele în plan profesional medical, academic și de cercetare științifică.

➤ **În plan profesional medical** am în vedere punerea în aplicare a proiectului de extindere a serviciului nostru prin construirea în adiacență a unui corp nou, în completarea spațiilor deja existente; diversificarea activității prin introducerea de investigații noi în activitatea serviciului nostru așa cum este *metodei de detecție ADN-HPV*; lărgirea paletelor de anticorpi monoclonali utilizați în evaluarea imunohistochimică și introducerea metodei de hibridizare in situ; angrenarea SCAP–SCJU Constanța în proiecte de cercetare științifică. În viziunea mea, îndeplinirea acestor obiective se va concretiza în creșterea performanței și a adresabilității SCAP–SCJU Constanța și în furnizarea unor servicii medicale înalt calitative. Atingerea obiectivelor propuse este posibilă prin lucru în echipă, împreună cu membrii organizației din care fac parte, într-un mod organizat și transparent, într-o atmosferă colegială.

➤ **În plan academic** îmi propun optimizarea metodelor de predare la curs prin realizarea de noi materiale educaționale în format electronic, revizuite și completate cu date noi din literatura de specialitate; dezvoltarea abilităților practice și competențelor reflexive ale studenților prin participarea mai activă la desfășurarea cursurilor și lucrărilor practice, precum și o mai bună prezență a acestora la activitățile de diagnostic în SCAP; stimularea responsabilizării studenților, cu accent pe dezvoltarea valorilor morale și etice din perspectiva profesiei pe care urmează să o practice. Un obiectiv important asupra căruia îmi îndrept atenția este formarea profesională a medicilor rezidenți. Implicarea lor în activitatea de diagnostic prin abordarea tuturor metodelor utilizate în Anatomie Patologică, discutarea detaliată a fiecărui caz cu prezentarea argumentelor pro și contra și cu un accent deosebit pe diagnosticul diferențial, reprezintă din punctul meu de vedere metode eficiente pentru fixarea noțiunilor și augmentarea experienței lor practice. Un alt obiectiv esențial, asupra căruia mă voi concentra, este activitatea publicistică în sfera didactică. Pe termen lung, am în vedere publicarea volumului „Curs practic de patologie sistemică” ce urmează să intre la tipărire, precum și alte două volume de curs pe aflate în lucru la acest moment. Prin conținutul lor, aceste lucrări vor fi utile atât studenților mediciști, cât și medicilor rezidenți în Anatomie Patologică, precum și medicilor de alte specialități interesați de universul acestei specialități.

➤ **În planul cercetării științifice**, viitoarele studii pe care doresc să le dezvolt vor aborda patologia tumorală a țesuturilor de părți moi. În acest sens, mă voi concentra pe continuarea studiului microclimatului tumoral, respectiv celularitatea imună, având ca obiective evidențierea rolului infiltratului inflamator și importanța fiecărui element constitutiv. Este important de obiectivat asocierea și raportul acestor celule inflamatorii. Astfel, din această perspectivă, viitoarele studii în patologia țesuturilor de părți moi pe care le am în vedere, se vor concentra asupra: rolului microclimatului tumoral imun în terapia oncologică; raportului limfocitelor tumorale infiltrante; mecanismului de acțiune al celulelor inflamatorii; rolului neutrofilelor, eozinofilelor, histiocitelor sau macrofagelor și al celulelor dendritice în reglarea activității limfocitelor. În aceeași sferă a microclimatului tumoral, voi continua studiul microvascularizației. Metodele de cuantificare a densității microvasculare sunt variate și rămân la latitudinea observatorului. Chiar și în aceste condiții, există multe studii care au evidențiat rolul prognostic al acesteia în boala neoplazică. Pe baza acestor studii au fost puse în practică

terapii antiangiogenice. Cel mai studiat marker este factorul de creștere al endoteliului vascular – VEGF. Acestuia i s-a acordat o importanță deosebită în special pentru implicațiile pe care le are în cursul patogenezei prin dezvoltarea celulelor endoteliale asociate tumorilor. În ultimul deceniu au fost aprobate peste cinci medicamente anti-VEGF, cel mai recunoscut fiind Bevacizumab. Din păcate, efectele adverse pe care aceste medicamente le dețin, le fac practicabilitatea dificilă, indicațiile acestora fiind reduse. Din această perspectivă, consider că sunt necesare studii asupra densității microvascularizației prin utilizarea altor imunomarkeri. În acest sens, îmi propun dezvoltarea unui proiect în legătură cu identificarea unor sisteme de scorificare și gradare asupra microvascularizației în patologia tumorilor de părți moi, care să reprezintă baza unor viitoare terapii antiangiogenice.

În ceea ce privește patologia non-tumorală, voi continua studiul modificărilor pulmonare induse de inflamațiile nespecifice și specifice. Participarea fibroblaștilor la remodelarea pulmonară este un proces cu răsunet asupra funcției aparatului respirator și nu numai. Fibroza pulmonară în sine, reprezintă o resursă în ceea ce privește dezvoltarea ulterioară a patologiei tumorale. În acest sens, îmi propun îmbunătățirea condițiilor de diagnostic, cu accent pe multidisciplinaritate. Astfel, coroborarea tuturor datelor anatomo-patologice (examen histopatologic, examen histochimic și examen imunohistochimic) cu datele clinico-imagistice este un proces primordial în stabilirea unui diagnostic cât mai aproape de adevăr. Alături de corectitudine, această colaborare crește rapiditatea furnizării diagnosticului. În concluzie, susținerea și îmbunătățirea multidisciplinarității aduce rezultate incommensurabile în managementul pacientului.

Concretizarea în proiecte de cercetare științifică a ideilor expuse, o voi realiza împreună cu echipa de anatomo-patologi din care fac parte, a cercetătorilor științifici care alcătuiesc Colectivul de Cercetare din SCAP–SCJU Constanța, precum și în colaborare cu colegii din CEDMOG – Centru de Cercetare Dezvoltare pentru Studiul Morfologic și Genetic în Patologia Malignă.

Rezultatele obținute în urma activității de cercetare le voi valorifica sub forma lucrărilor științifice, contribuind în acest fel la creșterea prestigiului academic și a vizibilității Facultății de Medicină a Universității „Ovidius” Constanța, precum și a Serviciului Clinic de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență unde îmi desfășor activitatea ca medic anatomo-patolog.

Realizarea obiectivelor propuse în cele trei direcții: profesional-medicală, didactică și de cercetare științifică este motivată de dorința permanentă de perfecționare, creștere profesională și de depășire a limitelor personale și în același timp este posibilă datorită perseverenței, a spiritului de echipă pe care mi l-am dezvoltat în timp, a colaborării interdisciplinare la care apelez întotdeauna și a deschiderii pe care o am către tinerii cercetători.

Ultima parte a tezei de abilitare cuprinde toate referințele bibliografice citate.