

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**PROGRES ȘI PROVOCĂRI ÎN PREVENȚIA ȘI
DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI DE
PIELE**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

**CANDIDAT:
Conf. Dr. Ana-Maria Forsea,
Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”**

2019

Teza de abilitare intitulată: **Progres și provocări în prevenția și depistarea precoce a cancerului de piele** rezumă principalele realizări științifice, profesionale și academice obținute după acordarea titlului de Doctor în Științe Medicale în anul 2006, precum și perspectivele de dezvoltare viitoare în activitatea științifică și cariera academică.

Teza este structurată în patru secțiuni, care prezintă succesiv principalele etape ale dezvoltării mele profesionale și academice, principalele rezultate ale cercetării științifice originale în domeniul strategiilor de prevenție și diagnostic al cancerelor cutanate, principalele direcții de dezvoltare viitoare în activitatea științifică și cariera academică, și în final lista referințelor bibliografice

Secțiunea întâi oferă o retrospectivă succintă a carierei mele medicale academice, evidențiind bazele teoretice și practice ce fundamentează capacitatea mea de a coordona echipe de cercetători, de a conduce proiecte complexe de cercetare multidisciplinară, de a organiza și conduce procesul de învățământ la nivel universitar și post-universitar, de a îndruma și susține dezvoltarea generațiilor viitoare de cercetători.

După absolvirea între primii clasați a Facultății de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila am descoperit pasiunea pentru dermatologie și în special pentru dermato-oncologie prin stagiul de cercetare și specializare clinică în cadrul *Departamentului de Dermatologie al Freie Universität Berlin*, unde am studiat dezvoltarea terapiilor experimentale pentru melanom. Această activitate de cercetare a dus la obținerea titlului de *Doctor Medicinae* al *Freie Universität Berlin*, cu calificativul *summa cum laude*, în anul 2002. A urmat în 2006 obținerea titlului de *Doctor în Științe Medicale* (PhD) al *Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila*, pentru cercetarea efectuată asupra problemelor de diagnostic și tratament în melanom.

Am continuat activitatea de cercetare la nivel post-doctoral în calitate de *Visiting Scientist* în cadrul *Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston*, unde am studiat dezvoltarea de strategii și programe de educație pentru depistarea precoce a cancerelor cutanate.

Am coordonat *proiecte de cercetare* din ce în ce mai ample ce au avut drept scop analiza situației programelor de prevenție și depistare precoce a cancerelor pielii existente în Europa, evidențierea diferențelor importante dintre țările din Estul și Vestul Europei în ce privește accesul pacienților cu cancer de piele la servicii medicale și preventive de calitate, și contribuția la dezvoltarea de strategii și tehnici noi de diagnostic imagistic neinvaziv, de prevenție și screening pentru cancerul pielii. Am condus sub egida Societății

Internațional de Dermatoscopie (*International Dermoscopy Society* IDS) studiul pan-European Eurodermoscopy, care a reunit peste 8000 de participanți din 32 țări europene, constituind cel mai amplu studiu realizat până în prezent asupra practicii dermatoscopiei pentru depistarea cancerelor de piele în Europa.

Fac parte din **rețelele europene și internaționale de experți** ce se ocupă cu **analiza calității îngrijirii medicale a pacienților** cu cancer în Europa și cu formularea ghidurilor de bună practică medicală și asigurare a calității îngrijirii medicale pentru cancerele cutanate. Am funcții de conducere în principalele societăți profesionale în domeniul dermato-oncologiei: European Association of Dermato-Oncology (EADO), International Dermoscopy Society (IDS), Euromelanoma, European Cancer Control Organization (ECCO), Melanoma Task Force of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Am fost acceptată membru al prestigioasei organizații de experți în dermatologie European Dermatology Forum, activez ca expert în domeniile prevenției, depistării precoce și supravegherii epidemiologice a cancerelor de piele la reuniunile de lucru și mesele rotunde organizate de Grupul de Acțiune contra Cancerului al Membrilor Parlamentului European (Group of Members of European Parliament against Cancer)

Baza activității mele științifice este în cadrul UMF Carol Davila, unde am parcurs toate etapele carierei academice, de la doctorand cu frecvență și preparator universitar (2003), apoi ca asistent universitar, șef de lucrări, până la poziția actuală de conferențiar universitar (din 2018). Pe tot acest parcurs am contribuit constant la racordarea cercetării desfășurate în cadrul Universității la rețelele de excelență la nivel european și internațional.

Activitatea mea clinică a început cu stagiile de pregătire în specialitatea dermatologie, cu interes special în dermato-oncologie, efectuate în cadrul Departamentului de Dermatologie al Freie Universität Berlin și respectiv în bazele clinice ale UMF Carol Davila București. Mi-am extins competența în domeniul dermato-oncologiei prin stagiul de pregătire din cadrul Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, susținută de bursa Academiei Americane de Dermatologie, obținută prin competiție internațională. Dincolo de dermatologia generală, domeniile mele particulare de interes și expertiză clinică includ dermato-oncologia, tehnologiile de diagnostic cutanat imagistic neinvaziv, fotodermatologia și fototerapia, bolile autoimune de țesut conjunctiv, precum și educația medicală.

Activitatea mea didactică cumulează o experiență de 19 ani, timp în care am desfășurat învățământ teoretic și practic, în domeniul dermatologiei în general și al dermato-oncologiei în special, atât la nivel universitar și post universitar medical, precum

și destinat publicului larg și asociațiilor de pacienți, atât pe plan național cât și în cadrul manifestărilor internaționale. Particip în calitate de lector invitat și sunt implicată în organizarea și elaborarea programului științific pentru cele mai importante conferințe internaționale în domeniul dermato-oncologiei, organizate de EADO, IDS, Skin Cancer Foundation, European Society of Medical Oncology, precum și la cele organizate pe plan național.

Secțiunea a doua detaliază elementele principale ale contribuției mele științifice originale în domeniul strategiilor și tehnicilor de prevenție și depistare precoce a cancerelor cutanate. Această contribuție a condus până în prezent la constituirea unui portofoliu important de publicații științifice cu impact înalt, corespunzând unui *index hirsch ISI de 9*, cu *peste 700 de citatii*, și reflectat în *peste 70 de prezentări invitate* în cadrul celor mai importante congrese științifice și cursuri din domeniu, precum și în participarea constantă la structurile de conducere ale organizațiilor științifice și grupurilor de lucru active în domeniul dermato-oncologiei la nivel European și internațional.

Tema centrală a cercetării mele a fost dezvoltarea de strategii de prevenție și depistare precoce a cancerelor pielii, care reprezintă o problemă importantă de sănătate publică prin mortalitatea, morbiditatea și costurile mari asociate stadiilor avansate de boală.

O parte importantă a cercetării pe care am desfășurat-o în cadrul Harvard School of Public Health a fost dedicată analizei *epidemiologiei melanomului* și a realizat punerea în evidență în premieră a discrepanțelor majore în situația epidemiologică și în disponibilitatea datelor statistice privind această tumoră gravă între țările europene. Publicațiile cu caracter de pionierat care au rezultat au relevat diferențe de până la 20 de ori între ratele incidenței melanomului raportate pe Continentul European, precum și inegalități importante în privința supraviețuirii pacienților cu melanom între țările din Estul și respectiv Vestul Europei, pe fondul unor diferențe semnificative de capacitate de supraveghere epidemiologică și de cadru economic. Aceste lucrări au fost frecvent citate, stând la baza a numeroase studii ulterioare privind situația epidemiologică și strategiile de combatere a cancerului în Europa.

Aceste rezultate au condus la analiza mai aprofundată a surselor și procedurilor de înregistrare și raportare a cazurilor de cancer în Europa. Datele obținute au fost comunicate în recenzii publicate și în cadrul a numeroase prezentări științifice invitate, relevând discrepanțele majore în disponibilitatea, calitatea și acoperirea geografică a datelor

epidemiologice raportate de registrele populaționale de cancer europene. Am pus în evidență de asemenea inegalitățile majore în capacitatea registrelor de cancer existente de a genera informații relevante și exacte necesare pentru a fundamenta strategiile de alocare a resurselor și de planificare a activităților din cadrul programelor naționale de combatere a cancerului de piele. Aceste inegalități sunt direcționate constant în defavoarea țărilor Europei de Sud-Est, care înregistrează arierate la majoritatea criteriilor de evaluare a calității registrelor de cancer.

În continuare mi-am concentrat activitatea de cercetare spre identificarea și înțelegerea factorilor care stau la *originea discrepanțelor raportate în situația epidemiologică și prognosticul melanomului* între regiunile europene. În cadrul grupului de lucru de la Harvard School of Public Health am condus un studiu pan-european care a analizat situația, obstacolele și oportunitățile în campaniile de prevenție a cancerului de piele desfășurate pe teritoriul continentului. Acest studiu a reunit experți în dermatoncologie din 36 țări europene, și a reprezentat o inițiativă de pionierat în analiza diferențelor semnificative dintre țările europene în privința resurselor, politicilor și eforturilor alocate prevenției cancerului de piele. Această cercetare a fost completată de analiza mai aprofundată a caracteristicilor și impactului campaniei pan-europene de prevenție Euromelanoma, ca model de program multi-modal care a contribuit semnificativ la ridicarea nivelului de conștientizare publică a riscurilor și metodelor de prevenire a cancerului de piele în multe țări, în special cele est-europene.

Dat fiind că *prevenția primară a cancerului de piele* este indisolubil legată de evitarea expunerii excesive la radiația ultravioletă (UV), cercetarea mea asupra cauzelor inegalităților intra-europene în practicile de prevenție a cancerelor de piele a atins și problema programelor și politicilor de fotoprotecție a populației. În acest sens am participat la consorțiul de experți asociat cu Euromelanoma care au inventariat situația utilizării și reglementării dispozitivelor de bronzaj artificial în țările europene. Rezultatele acestei analize au fost publicate în revista cu impact înalt a Academiei Europene de Dermato-Venerologie și au arătat faptul că în ciuda riscurilor cunoscute, saloanele de bronzaj artificial continuă să fie folosite frecvent de persoanele cu piele deschisă la culoare, fotosensibilă, în special adolescenți/tineri și femei, din motive ce țin în principal de considerente estetice și de presiunea anturajului, și în asociere cu alte comportamente riscante cum ar fi fumatul. De asemenea a fost evidențiat faptul că mai multe țări europene nu au o legislație specifică de limitare a utilizării acestor dispozitive. Aceste rezultate constituie un ansamblu important de dovezi științifice care vor fundamenta viitoarele

strategii și intervenții legislative, educaționale și comportamentale cu scopul de a reduce prevalența bronzării artificiale în Europa.

În aceeași linie de studiu am condus la nivel național proiecte de pionierat de analiză a practicilor și cunoștințelor în prevenția fotoprotecției în rândul studenților români. Acest studiu a constituit o premieră atât pentru România cât și pentru Europa de Est, și a relevat discrepanța importantă dintre nivelul satisfăcător de cunoștințe teroretice și lacunele serioase în aplicarea acestora în practică în comportamentul preventiv. A fost completat de un alt studiu în premieră națională și regională în care am analizat cunoștințele și practicile de prevenție a cancerului de piele în rândul pacienților cu cancer de piele din România, relevând de această dată niveluri alarmant de scăzute ale conștientizării riscurilor cancerelor cutanate și insuficienta cunoaștere și aplicare a măsurilor de prevenție a acestor tumori.

Alături de prevenția primară, **depistarea precoce a cancerelor cutanate**, în faze incipiente ușor curabile, reprezintă o componentă esențială a strategiilor de ameliorare a supraviețuirii și de reducere a inegalităților în prognosticul acestor tumori. În consecință, o parte importantă a cercetării mele este dedicată analizei situației programelor și practicilor de depistare a cancerelor de piele în Europa, cu scopul de a înțelege cauzele întârzierilor diagnosticului și de a identifica strategiile optime, destinate atât medicilor cât și publicului larg, de a crește descoperirea precoce a acestor tumori.

În acest context, am inițiat sub egida Societății Internaționale de Dermatoscopie (International Dermoscopy Society IDS) cel mai amplu studiu la data actuală privind practica dermatoscopiei, nivelul de instrucție și atitudinile față de această tehnică esențială pentru diagnosticul tumorilor cutanate incipiente în rândul dermatologilor europeni. Studiul Eurodermoscopy a înrolat astfel peste 8000 de participanți din 32 țări europene, care au furnizat informații deosebit de valoroase privind situația educației și practicii dermatoscopiei în diferitele țări, contribuind astfel la găsirea unor soluții contextualizate de a crește utilizarea acestei tehnici pentru îmbunătățirea diagnosticării precoce a cancerelor pielii. Rezultatele au fost publicate în jurnalele științifice de prim eșalon din domeniul dermatologiei, și au relevat necesitatea de a crește accesul medicilor la echipamentele de dermatoscopie, în special în centrele medicale publice, și de a stabili instruirea în dermatoscopie ca parte integrantă a specializării în dermatologie ca metode esențiale și accesibile prin care se poate crește utilizarea acestei tehnici în vederea creșterii depistării precoce și îmbunătățirii prognosticului tumorilor cutanate în Europa.

În paralel cu aceste studii ample pan-europene am abordat problema diagnosticului precoce și la nivel național, realizând prima cercetare asupra practicilor de depistare a tumorilor cutanate în rândul pacienților cu cancer de piele din România. Acest studiu a constituit la data publicării o premieră atât la nivel național cât și regional pentru Europa de Est, unde informațiile privind situația diagnosticului cancerelor cutanate în populație rămân limitate. Rezultatele obținute au dovedit științific deficiențe semnificative în gradul de conștientizare și educație în rândul populației privind riscurile și semnele de alarmă ale cancerelor de piele, și au relevat principalele cauze ale întârzierilor de diagnostic, atât la nivelul asistenței medicale cât și la cel al atitudinii și comportamentului pacienților.

Cercetarea în domeniul strategiilor de îmbunătățire a depistării precoce a tumorilor cutanate s-a completat cu *explorarea noilor tehnologii opto-spectrale* de vizualizare a țesutului cutanat în vederea ameliorării diagnosticului ne-invaziv, în faze incipiente ale cancerelor pielii. Cu sprijinul Grantului de Cercetare PNCDII-RU-TE160 obținut prin competiție națională, am condus primul grup de cercetare din România, care a constituit și unul din primele din Europa, care a investigat utilitatea tomografiei de coerență optică (OCT) în diagnosticul bolilor de piele. Am explorat în cadrul acestui proiect valoarea OCT pentru diagnosticul afecțiunilor dermatologice inflamatorii și neoplazice, fie ca tehnică unică, fie în combinație cu alte tehnologii imagistice, consacrate (de ex. dermatoscopia) sau noi, experimentale (de ex. spectroscopia de fluorescență indusă-laser). Rezultatele noastre au constituit o premieră, fiind citate ulterior de recenzii științifice de impact înalt și de ghidurile de practică în domeniu.

Prin activitatea mea de cercetare am contribuit la punerea în lumină a inegalităților din interiorul Europei în epidemiologia, prognosticul, prevenția și diagnosticul cancerelor cutanate, cu diferențe mari în defavoarea regiunii de sud și est a continentului. Pasul următor corespunzând unei părți majore a activității mele științifice constă în participarea la efortul colaborativ al experților la nivel European care încearcă să elucideze cauzele și mecanismele acestor inegalități, pentru a contribui la remedierea lor. Acest efort se concretizează în elaborarea de ghidurilor de bună practică medicală pentru managementul cancerelor cutanate, și la formularea în consens a recomandărilor privind *strategiile și politicile din domeniul sănătății destinate să amelioreze calitatea și accesibilitatea serviciilor medicale* pentru pacienții cu cancer. Prin activitatea mea în acest domeniu, în cadrul rețelelor de experți afiliate Asociației Europene de Dermato-Oncologie (EADO), Forumului Dermatologic European (EDF), Organizației Europene de Cancer (ECCO) și Academiei Europene de Dermatologie și Venereologie (EADV) am contribuit la: punerea

în lumină a faptului că mii de pacienți cu melanom în Europa de Est nu au acces la tratamentele inovatoare, care le pot salva viața; evidențierea deficiențelor în înregistrarea și raportarea cazurilor de melanom în Europa de Est; formularea luărilor de poziție la nivel european privind evaluarea și ameliorarea calității vieții pacienților cu cancer de piele; formularea declarației de consens la nivel european privind măsurile obligatorii pentru asigurarea calității îngrijirii pacienților cu melanom; formularea și actualizarea ghidurilor de bună practică medicală pentru managementul cancerelor de piele, începând cu cel pentru sarcomul Kaposi, deja publicat, și continuând cu cele pentru carcinomul cu celule Merkel și carcinomul spinocelular aflate în prezent în curs de publicare.

A **treia secțiune** a tezei prezintă planul de dezvoltare viitoare profesională și academică. Îmi propun să îmi continui activitatea pe baza valorilor și principiilor care m-au călăuzit pe întreg parcursul carierei: ***exelență, etică, integrare, interdisciplinaritate, colaborare globală și schimbul de cunoștințe, responsabilitate față de comunitate și sustenabilitate.***

Obiectivele principale ale activității mele didactice, de cercetare și clinice constau în: participarea la formarea profesională și academică a unor profesioniști înalt calificați în domeniul medical în general și al dermatologiei în special; promovarea gândirii critice, a comportmentului etic, a conștiinței profesionale și a responsabilității profesionale și sociale în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății; continuarea efortului de cercetare și dezvoltare în domeniul dermatologiei, și în particular al dermato-oncologiei; dezvoltarea și consolidarea cooperării interdisciplinare și susținerea conectării activității de cercetare și educație academică în domeniul dermatologiei la rețelele de excelență europeană și internațională; dezvoltarea unor proiecte clinice, de cercetare și educaționale cu relevanță și impact înalte pentru menținerea și îmbunătățirea sănătății populației.

Pentru atingerea acestor obiective îmi propun să aprofundez și să extind cercetarea în următoarele direcții: studiul ***factorilor de risc și al determinantilor cancerelor cutanate cu risc înalt în populație***; studiul ***tehnicilor și tehnologiilor inovatoare de diagnostic imagistic in vivo cutanat***; studiul ***strategiilor optime de prevenție și depistare precoce a cancerelor cutanate***; studiul metodelor inovatoare de ***educație medicală în dermatologie și dermato-oncologie***; dezvoltarea strategiilor de asigurare a ***accesului echitabil al pacienților cu cancer de piele la servicii medicale de calitate.***

În acest scop voi aprofunda și extinderea colaborării interdisciplinare cu partenerii consacrați naționali (INOE Magurele, Universitatea Politehnică, INCD Cantacuzino) și

internaționali (Harvard University, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Euromelanoma, EADO, IDS), pe baza experienței acumulate deja în desfășurarea studiilor asupra factorilor etiopatogenici ai tumorilor agresive, diagnosticul imagistic și registrele de cancer. Pornind de la aceasta bază voi stabili cooperări noi, în special în domeniile cercetării epidemiologice, studiului cauzelor genetice ale oncogenezei cutanate și al cancerelor rare. În același timp îmi propun să continui și să extind colaborarea cu organizațiile de pacienți la nivel național și internațional (Melanoma Patients Network Europe, Melanom Romania) pentru a dezvolta proiecte de cercetare cu impact direct asupra îmbunătățirii calității vieții și a stării de sănătate a populației.

Calitatea proiectelor de cercetare și a colaborărilor va permite continuarea și creșterea accesării de fonduri de finanțare a cercetării pe bază de competiție, la nivel național și internațional, în special prin instrumentele de finanțare europene.

În același timp o prioritate a activității mele academice va fi dezvoltarea și consolidarea echipei de cercetare, prin implicarea, mentoratul și susținerea tinerilor cercetători capabili și motivați, pentru a putea desfășura proiecte mai ample, cu obiective mai ambițioase. Pentru aceasta îmi propun să susțin activ implicarea în activitatea de cercetare clinică a doctoranzilor, tinerilor cercetători și medicilor în formare, să încurajez colaborarea interdisciplinară și schimburile de experiență internaționale care vor permite creșterea performanței, vizibilității, și integrării echipei de cercetare în rețelele de excelență, și să prioritizez diseminarea rezultatelor cercetării atât către comunitatea științifică cât și către publicul larg ca principal beneficiar.

Activitatea mea didactică va continua prin organizarea de cursuri și module practice de supraspecializare, ce vor susține obținerea certificatelor de studii avansate și de competențe suplimentare în domeniile transdisciplinare (de ex. dermato-oncologia, dermato-patologia, dermato-alergologia, dermato-chirurgia), pornind de la experiența acumulată în organizarea Școlii Europene de Dermato-Oncologie (EADO), și a Certificării Europene în Terapia Medicală Anti-tumorală în Dermato-oncologie (EADO-UEMS). De asemenea îmi voi continua implicarea activă în organizarea de manifestări științifice de înalt standard, la nivel național și internațional.

Secțiunea a patra în finalul tezei reunește referințele bibliografice ce fundamentează secțiunile anterioare.