

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

*Markeri de diagnostic și prognostic în cancerul tiroidian papilar*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. CORIN BADIU**

**Student doctorand:  
RUXANDRA DOBRESU**

**ANUL  
2022**

# Cuprinsul tezei de doctorat

## **Introducere – premisele cercetării doctorale**

## **Partea generală – cancerul tiroidian derivat din epiteliul folicular**

- 1. Definiție și clasificare etiologică**
- 2. Epidemiologie, trenduri la nivel mondial**
- 3. Etiopatogenia cancerului tiroidian diferențiat - Biologie moleculară**
  - 3.1. Anomalii genetice
  - 3.2. Factori de mediu
  - 3.3. Modulatori epigenetici
- 4. Tablou clinic, forme particulare de prezentare**
- 5. Diagnostic**
  - 5.1. Tablou biologic
  - 5.2. Ecografia tiroidiană
  - 5.3. Puncția tiroidiană cu ac fin
  - 5.4. Markerii moleculari în diagnosticul nodulilor tiroidieni cu citologie nedeterminată
- 6. Sisteme de stadializare – principii, relevanță clinică**
  - 6.1. Sistemul TNM (Tumor Node Metastasis) pentru aprecierea riscului de mortalitate prin cancer
  - 6.2. Sistemul ATA (American Thyroid Association) – sistemul de stratificare a riscului de recidivă
  - 6.3. Perspective – TCGA - Clasificarea moleculară a cancerului tiroidian diferențiat
- 7. Tratament – principii, personalizare în funcție de grupele de risc**
  - 7.1. Tratamentul chirurgical – indicații, tip intervenție chirurgicală
  - 7.2. Radioiodoterapia – indicații, grupe de risc
  - 7.3. Terapia supresiv-substitutivă cu hormoni tiroidieni

## **8. Monitorizare și stratificarea dinamică a riscului de recidivă**

- 8.1. Tireoglobulina și anticorpii anti-tireoglobulină
- 8.2. Ecografia de regiune cervicală anterioară
- 8.3. Scintigrafia whole-body I<sup>131</sup>
- 8.4. Imagistică de înaltă rezoluție: tomografia computerizată, imagistica de rezonanță magnetică nucleară
- 8.5. Imagistică PET-CT - Tomografia cu emisie de pozitroni
- 8.6. Urmărire pe termen lung – principii, stratificare dinamică risc de recidivă

## **9. Boala persistentă și recurentă – opțiuni terapeutice**

10. **Radiiodorezistența. Terapia sistemică cu inhibitori de tirozin-kinază**
11. **Perspective terapeutice – oncologia de precizie**
12. **Matrix metaloproteinaza-9 (MMP-9) și cancerul – direcții și perspective**

## **Contribuții personale – Cercetarea doctorală**

### **1. MMP-9 seric ca marker de diagnostic și prognostic în cancerul tiroidian diferențiat**

- 1.1. Introducere
- 1.2. Pacienți și metode
- 1.3. Rezultate
- 1.4. Discuții
- 1.5. Concluzii

### **2. Polimorfismul funcțional 1562 C/T al promoterului MMP-9 și susceptibilitatea pentru cancer tiroidian**

- 2.1. Introducere
- 2.2. Pacienți și metode
- 2.3. Rezultate
- 2.4. Discuții
- 2.5. Concluzii

### **3. Mutații BRAF și TERT promoter în cancerul tiroidian diferențiat, relevanță, corelații clinico-patologice, implicații**

3.1. Introducere

3.2. Pacienți și metode

3.3. Rezultate

3.4. Discuții

3.5. Concluzii

### **4. Concluzii și contribuții personale**

### **Bibliografie**

### **Anexe**

## Introducere

Cancerul tiroidian diferențiat (CTD) dezvoltat din epiteliul tiroidian folicular reprezintă cea mai frecventă neoplazie endocrină (1, 2). În general prognosticul pacienților cu CTD este bun, mai ales datorită eficienței terapiei cu radioiod, însă spectrul de prezentare clinică este foarte larg: de la microcarcinoame papilare tiroidiene (MCPT), de multe ori ne semnificative clinic (3), până la forme de cancer tiroidian care evoluează agresiv, cu invazie și metastazare, uneori rezistență la radioiod (4) și evoluție către deces.

## Cancerul tiroidian diferențiat - Ghiduri actuale de management. Dileme și provocări

Managementul cancerului tiroidian diferențiat se bazează pe conceptul de stratificare a riscului de recidivă, ceea ce permite personalizarea tratamentului pentru fiecare pacient, cu scopul de a evita supra-tratarea pacienților cu cancer tiroidian cu risc scăzut și de trata prompt, eficient și agresiv acele forme de cancer tiroidian cu risc crescut de recidivă și prognostic prost (5-7).

În vederea optimizării acestui algoritm, cercetarea biomedicală s-a axat, în ultimii ani, pe identificarea unor noi markeri utili pentru diagnostic, pentru rafinarea prognosticului și pentru optimizarea tratamentului cancerului tiroidian diferențiat. În paralel, ghidurile internaționale de diagnostic și tratament sunt reevaluate și înnoite periodic (7-11) pe măsură ce se acumulează noi date legate de mecanismele de apariție, evoluție și răspuns la tratament.

Cu toate acestea, încă ne confruntăm cu **următoarele dileme din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului CTD:**

- Supra-diagnosticăm *microcarcinoame papilare tiroidiene (MPTC) ne semnificative clinic*. Majoritatea acestor MPTC par a avea o evoluție clinică indolentă, chiar în absența intervenției chirurgicale (3), însă ajung, de multe ori, să fie tratate mai agresiv decât se impune – tiroidectomie totală, uneori chiar radioiod.
- În cazul nodulilor tiroidieni clinic semnificativi pentru care se efectuează puncție tiroidiană cu ac fin, evaluarea arată, la un număr important de pacienți, *un rezultat citologic de tip nedeterminat (Bethesda III, IV)*. Atitudinea tradițională în aceste cazuri este a se recomanda efectuarea unei lobectomii în scop diagnostic, intervenție

care se va dovedi excesivă pentru acei pacienți cu rezultat histopatologic benign și insuficientă pentru mulți dintre cei cu rezultat histopatologic de cancer pentru care se va recomanda totalizarea ulterioară a tiroidectomiei.

- Managementul post-chirurgical al pacienților cu CTD se bazează pe conceptul de stratificare a riscului (8), care ține cont de *trăsăturile clinice, imagistice și histopatologice* ale fiecărei tumori pentru a stratifica pacienții conform riscului de mortalitate prin boală și a riscului de recidivă. Pe de altă parte, studiile arată că o *clasificare moleculară a cancerului tiroidian* ar putea reflecta mai corect evoluția clinică și răspunsul la tratament (12).
- Pacienții cu *CTD rezistent la radioiod* reprezintă un subgrup distinct, cu evoluție clinică în general agresivă și management dificil. Pacienții cu boală metastatică rapid progresivă au indicație de tratament cu inhibitori de tirozin kinază, care sunt eficienți în încetinirea progresiei bolii, dar nu afectează supraviețuirea, iar terapia este frecvent limitată datorită multiplelor efecte adverse, adeseori severe (13, 14). Acumularea informațiilor genetice în neoplazia tiroidiană a dus în timp la o schimbare de paradigmă către **oncologia de precizie**, care implică dezvoltarea unor terapii țintite îndreptate împotriva alterărilor genetice implicate în tumorigeneză (15-17).

## **Obiectivele cercetării doctorale. Abordare metodologică**

Plecând de la aceste premize, scopul cercetării doctorale a fost de a identifica noi markeri utili în diagnosticul, prognosticul și tratamentul cancerului tiroidian.

Datele acumulate în ultimii ani referitoare la profilul genetic tumoral al cancerului tiroidian diferențiat au arătat că, în mare măsură, această evoluție clinică atât de variabilă reflectă, de fapt, semnături genetice tumorale distincte, cu consecințe fenotipice previzibile (12). Practic, inițierea și progresia cancerului tiroidian derivat din epiteliul folicular au la baza apariția și acumularea ulterioară treptată a diferite anomalii genetice care vor determina comportamentul tumoral (12, 14, 18, 19). Plecând de la acest *cadru genetic*, procesul de tumorigeneză este influențat în cursul vieții fiecărui individ de o serie de *factori de mediu* (expunerea la radiații ionizante, compuși chimici, aport de iod), precum și de *terenul genetic personal* (18), inclusiv eventuale gene de susceptibilitate sau variante genomice care pot afecta riscul individual de a dezvolta cancer tiroidian diferențiat. În plus, procesul de

tumorigeneză la nivel tiroidian este strâns dependent de factori care acționează la nivelul *micro-mediului tumoral*: molecule de adeziune, factori de creștere și citokine.

Acest context etiopatogenic și clinic atât de complex ne-a permis mai multe metode de abordare:

- i) Investigarea Matrix Metallo-Proteinazei 9 (MMP-9) serice în patologia tumorală tiroidiană benignă și malignă și evaluarea MMP-9 seric ca marker de prognostic în cancerul papilar tiroidian (20).
- ii) Evaluarea impactului pe care îl are genotipul promoterului MMP-9 asupra riscului de a dezvolta cancer papilar tiroidian și corelația dintre genotip și trăsăturile clinice și histopatologice de agresivitate tumorală (21).
- iii) Evaluarea statusului mutațional tumoral BRAF V600E și TERT promoter C228T, C250T în cancerul tiroidian diferențiat și implicațiile acestui profil genetic pentru practica clinică viitoare (22, 23).

Cercetarea doctorală s-a desfășurat în cadrul proiectelor de cercetare derulate în cadrul Institutului Național de Endocrinologie “CI Parhon”. În cursul proiectului Genitir, desfășurat în parteneriat cu Institutul de Biologie și Patologie Celulară “Nicolae Simionescu” și Institutul de Virusologie “Ștefan S. Nicolau” (grant UEFISCDI PN-II-PT-PCCA-2011-3.2 no.135/2012) am evaluat impactul Matrix Metaloproteinazei-9 (MMP-9) ca marker seric de diagnostic și prognostic (20), polimorfismele MMP-9 (21), statusul mutațional BRAF, rearanjamentele RET/ PTC, profilul de metilare ADN (24, 25). Plecând de la datele obținute în cursul cercetării doctorale am elaborat proiectul privind statusul genetic al tumorilor tiroidiene în România: “Evaluarea statusului mutațional tumoral BRAF V600E și TERT promoter C228T, C250T la pacienții cu cancer tiroidian derivat din epiteliul folicular”. Proiectul beneficiază de finanțare din partea Institutului Național “CI Parhon”, obținând locul 2 în cadrul competiției interne desfășurate în 2020. Proiectul este în prezent în desfășurare și primele rezultate preliminare au fost recent prezentate (22).

## Contribuții personale. Cercetarea doctorală

### 1. MMP-9 seric ca marker de diagnostic și prognostic în cancerul tiroidian papilar (20)

**Introducere:** Matrix metaloproteinaza 9 (MMP-9) a fost evaluată extensiv datorită rolului important pe care îl are în tumorigeneză, atât în etapele de inițiere cât și în progresie, invazie și metastazare (26, 27). Niveluri crescute de MMP-9 în ser sau plasmă au fost identificate în numeroase tipuri de cancer (28-35), existând însă puține studii privind cancerul tiroidian (36-39). În acest context ne-am propus să evaluăm rolul MMP-9 serice în diagnosticul și în evaluarea prognosticului cancerului papilar tiroidian.

**Materiale și metode:** Am înrolat 185 de pacienți cu patologie nodulară tiroidiană, 88 dintre aceștia cu patologie benignă (gușă polinodulară), 97 cu cancer papilar tiroidian. La acești pacienți au fost recoltate preoperator probe de ser pentru determinarea, prin metodă imunometrică, a nivelului MMP-9.

**Rezulate:** Nu am constatat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul MMP-9 seric în patologia nodulară benignă vs malignă ( $p=0.3$ ). În cancerul papilar tiroidian nu s-au constatat diferențe semnificative între pacienți cu diferite subtipuri histologice, stadii TMN, grade de invazie, însă pacienții încadrați în grupa de risc crescut pe criteriile ATA, cu trăsături multiple de agresivitate, au prezentat niveluri de MMP-9 seric semnificativ mai mari decât pacienții din grupa de risc scăzut-intermediar ( $767.5 \pm 269.2$  ng/ml vs  $563.7 \pm 228.4$  ng/ml,  $p=0.019$ ). O valoare cut-off de 806 ng/ml este capabilă să diferențieze pacienții cu risc crescut cu o sensibilitate 60% și o specificitate de 87.36%,  $p=0.018$ . În cazul pacienților la care au fost disponibile date de evoluție ( $N=78$ ), MMP-9 a fost mai mare la pacienții care au necesitat  $\geq 2$  doze  $^{131}\text{I}$  ( $p=0.009$ ) și la cei care au prezentat persistența biochimică a bolii sau care au necesitat terapie ulterioară pentru a atinge un status liber de boală ( $p=0.017$ ).

**Concluzie:** Nivelul de MMP-9 seric dozar preoperator nu este util în diagnosticul cancerului papilar tiroidian, însă niveluri crescute MMP-9 seric ajută la identificarea pacienților cu risc crescut de boală persistentă care vor necesita tratament intensiv și urmărire atentă.



## **2. Polimorfismul funcțional 1562 C/T al promoterului MMP-9 și susceptibilitatea pentru cancer tiroidian (21)**

**Introducere:** Plecând de la rolul dovedit al Matrix metaloproteinazei 9 (MMP-9) în tumorigeneză (26, 27), și de la studiile anterioare care au arătat că polimorfismul funcțional MMP-9 C/T -1562 duce la o creștere importantă a expresie genice (40), ipoteza noastră de lucru a fost că pacienții purtători ai alelei T în poziția -1562 vor avea un risc mai mare de a dezvolta carcinom tiroidian diferențiat, și în același timp de a dezvolta forme mai agresive de cancer, ducând la stadii tumorale mai avansate (21).

**Materiale și metode:** Am evaluat preoperator 236 de pacienți cu patologie nodulară tiroidiană benignă (N= 119) sau malignă - cancer papilar tiroidian (N= 117). ADN genomic a fost izolat din sânge periferic și ulterior genotipul -1562C/T a fost evaluat prin analiză PCR-RFLP.

**Rezultate:** Am constatat o frecvență semnificativ mai mare a alelei T la pacienții cu cancer vs cei cu patologie benignă (17.5% vs 10.1%),  $p=0.019$ . Pacienții cu genotipul CT sau CT+TT au avut un risc semnificativ mai mare de a dezvolta cancer papilar, mai exact microcarcinom papilar tiroidian (genotip CT: OR=6.467,  $p=0.00006$ ; CT+TT: OR=6.859,  $p=0.00002$ ), dar nu și stadii mai avansate de boală (CT:  $p=0.094$ ; CT+TT:  $p=0.157$ ). Nu s-au identificat corelații semnificative între genotipul -1562C/T și subtipul histologic, gradul de invazie sau stadiul TNM.

**Concluzii:** prezența alelei T în poziția 1562 a promoterului MMP-9 crește în mod semnificativ riscul de a dezvolta cancer papilar tiroidian. Acest risc crescut este limitat însă la formele incipiente, mai exact la microcarcinomul papilar intratiroidian, și nu se extinde și la forme mai avansate de boală, ceea ce sugerează că genotipul CT+TT este important pentru inițierea tumorală, nu și progresie. Va fi nevoie de studii mai ample pentru a confirma aceste observații la nivel populațional (21).

### **3. Mutațiile BRAF și TERT promoter C228T, 250T în cancerul tiroidian diferențiat**

**Introducere:** Oncologia de precizie se bazează pe utilizarea markerilor moleculari pentru ghidarea managementului. În cancerul tiroidian diferențiat multe studii au arătat că statusul tumoral BRAF V600E și TERT promoter ajută la rafinarea prognosticului și la estimarea riscului de recidivă și deces (41, 42), însă până la acest moment nu au existat date referitoare la populația României. În acest context ne-am stabilit ca obiective să optimizăm protocolul de detecție al statusului tumoral al tumorilor tiroidiene și să evaluăm asocierea dintre statusul mutațional și trăsăturile clinice și anatomo-patologice utilizate în stratificarea riscului.

**Materiale și metode:** Au fost evaluate 68 de probe de țesut de la 58 de pacienți cu cancer tiroidian diferențiat. Am extras ADN genomic din țesutul tumoral inclus în parafină iar identificarea mutațiilor BRAF V600E și TERT promoter C228T și C250T a fost efectuată prin secvențiere Sanger.

**Rezultate:** Mutația BRAF V600E a fost identificată la 21.2% dintre pacienți, fără diferențe semnificative legate de sex sau vârstă. Mutațiile promoterului TERT au fost prezente la 17.3% (9/ 52) dintre pacienți, predominant la vârste  $\geq 45$  ani ( $\chi^2=3.352$ ,  $p=0.06$ ). Prezența mutației BRAF V600E se asociază semnificativ cu histologia agresivă și cu forme de carcinom papilar clasic ( $\chi^2=11.29$ ,  $p=0.023$ ), însă nu cu alte trăsături de agresivitate (prezența invaziei, stadiul TNM sau grupa de risc ATA). Mutațiile promoterului TERT se asociază cu subtipuri histologice agresive ( $\chi^2=9.04$ ,  $p=0.060$ ) și cu stadii tumorale locale avansate ( $\chi^2=4.121$ ,  $p=0.042$ ). Pacienții care au prezentat mutații concomitente BRAF+TERT (N=5) aveau forme agresive de boală (risc înalt ATA) ( $\chi^2=6.019$ ,  $p=0.049$ ) și 4 din 5 aveau radioiodorezistență. În plus, datele noastre indică o prevalență mai mică a mutațiilor BRAF V600E decât media raportată mondial, similar cu rezultatele altor studii europene, posibil ca o consecință a unor factori de mediu incomplet investigați, inclusiv statusul iodat. Acesta este un element important, pentru că aceste diferențe pot reflecta unele particularități de evoluție a cancerului tiroidian în populația României (22).

**Concluzii:** statusul tumoral BRAF V600E nu se asociază semnificativ cu trăsături clinice sau patologice de agresivitate, ceea ce limitează rolul lui ca marker de prognostic prost, atunci când este evaluat independent. Mutațiile TERT promoter C228T și C250T se asociază cu histologii agresive și stadii locale avansate, iar prezența concomitentă de mutații BRAF V600E ajută la identificarea pacienților cu forme clinice agresive (grup de risc crescut ATA, radioiodorezistență), care vor necesita tratament intensiv.

## Concluzii. Implicații practice ale cercetării doctorale

Determinarea *MMP-9 seric preoperator* poate ajuta la identificarea pacienților cu forme agresive de cancer tiroidian și este o metodă rapidă și ieftină, însă rezultatul este influențat de numeroși factori biologici (prezența altor surse de secreție, de exemplu afecțiunii inflamatorii, inclusiv tiroidita cronică) și pre-analitici (stocarea și prelucrarea probei), ceea ce îi limitează utilitatea în practica clinică curentă.

Evaluarea *polimorfismului 1562 C/ T al promoterului MMP-9* a arătat că prezența alelei T crește în mod semnificativ riscul de a dezvolta microcarcinom papilar tiroidian, nu și forme mai agresive de boală. Este o observație interesantă, care ar putea sugera că unele forme de microcarcinom papilar cu evoluție indolentă reprezintă o categorie clinică distinctă de cancer tiroidian. Ca pentru orice alți factori de susceptibilitate este însă nevoie de confirmarea acestor date prin studii ample la nivel populațional.

Evaluarea *statusului mutațional tumoral* în cancerul tiroidian diferențiat, are implicații practice importante, atât imediat, cât și în perspectiva viitoare.

În primul rând, am reușit *optimizarea protocolului de detecție al statusului tumoral al tumorilor tiroidiene*. Este un element extrem de important din punct de vedere nu doar al cercetării ci și al practicii clinice curente dacă privim acești *markeri moleculari din perspectiva rolului lor terapeutic*. Determinarea statusului BRAF V600E este esențială pentru a stabili oportunitatea tratamentului cu inhibitori de BRAF și MEK (dabrafenib și trametinib) în cancerul anaplastic, conform recomandărilor recente ale American Thyroid Association (43).

În perspectiva practicii medicale viitoare, ca *markeri cu rol prognostic*, identificarea în țesutul tumoral a mutațiilor TERT promoter, mai ales în asocieră cu BRAF V600E, va ajuta la identificarea rapidă, postoperator, a pacienților cu forme agresive de cancer tiroidian, care vor necesita tratament rapid și intensiv.

Pe de altă parte, *din perspectivă diagnostică*, testarea moleculară pentru mutații BRAF V600E și TERT promoter din aspiratul de puncție pentru noduli cu citologie nedeterminată este posibilă relativ ușor, cu costuri reduse și va ajuta la identificarea pacienților cu cancer tiroidian înainte de operație.

## **Bibliografie selectivă**

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317-22.
2. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(11):1541-52.
3. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24(1):27-34.
4. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-8.
5. **Dobrescu R**, Badiu C. Papillary, follicular and anaplastic thyroid carcinoma and lymphoma. In: Wass JAH, Arlt W, Semple R, editors. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes.* Oxford: Oxford University Press; 2022.
6. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017;123(3):372-81.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Thyroid carcinoma (Version 1.2021) 2021 [May 8, 2021]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
9. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
10. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.
11. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger.

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(12):1856-83.

12. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
13. **Dobrescu R**, Badiu C. An Expanding Class in the Treatment of Thyroid Cancer: Tyrosine Kinase Inhibitors. *Acta Endocrinologica-Bucharest*. 2015;11(4):536-9.
14. Tirro E, Martorana F, Romano C, Vitale SR, Motta G, Di Gregorio S, et al. Molecular Alterations in Thyroid Cancer: From Bench to Clinical Practice. *Genes (Basel)*. 2019;10(9).
15. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-32.
16. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1028-35.
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(1):7-13.
18. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, Rhoden KJ, de Biase D, Pession A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018;72(1):6-31.
19. **Dobrescu R**, Badiu C. Actualities in genetics of differentiated thyroid cancer. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(1):118-20.
20. **Dobrescu R**, Picu C, Caragheorgheopol A, Manda D, Ioachim D, Goldstein A, et al. Serum Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) can help identify patients with papillary thyroid cancer at high risk of persistent disease: Value and limitations of a potential marker of neoplasia. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2020;29(3):337-46.
21. **Dobrescu R**, Schipor S, Manda D, Caragheorgheopol A, Badiu C. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promoter -1562C/T functional polymorphism is associated with an increased risk to develop micropapillary thyroid carcinoma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2022.
22. **Dobrescu R**, Schipor S, Muresan A, Ioachim D, Goldstein A, Manda D, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations in differentiated thyroid cancer in Romania - clinical

and pathological correlations. 30th National Congress of the Romanian Society of Endocrinology; Bucharest, Romania 2022.

23. **Dobrescu R**, Schipor S, Muresan A, Ioachim D, Manda D, Vladioiu S, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations in differentiated thyroid carcinoma: relevance, clinical implications. *Ziua Institutului CI Parhon* 2021.
24. Botezatu A, Iancu IV, Plesa A, Manda D, Popa O, Bostan M, et al. Methylation of tumour suppressor genes associated with thyroid cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2019;25(1):53-65.
25. Iancu IV, Botezatu A, Plesa A, Huica I, Fudulu A, Albuiescu A, et al. Alterations of regulatory factors and DNA methylation pattern in thyroid cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2020;28(2):255-68.
26. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers (Basel)*. 2014;6(1):240-96.
27. Barillari G. The Impact of Matrix Metalloproteinase-9 on the Sequential Steps of the Metastatic Process. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(12).
28. Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, Ciaccio C, Tundo GR, Marini S, et al. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. *Mol Aspects Med*. 2012;33(2):119-208.
29. Patel S, Sumitra G, Koner BC, Saxena A. Role of serum matrix metalloproteinase-2 and -9 to predict breast cancer progression. *Clin Biochem*. 2011;44(10-11):869-72.
30. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers. *Biochimie*. 2005;87(3-4):287-97.
31. Jung K, Lein M, Laube C, Lichtinghagen R. Blood specimen collection methods influence the concentration and the diagnostic validity of matrix metalloproteinase 9 in blood. *Clin Chim Acta*. 2001;314(1-2):241-4.
32. Provatopoulou X, Gounaris A, Kalogera E, Zagouri F, Flessas I, Goussetis E, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease. *BMC Cancer*. 2009;9:390.
33. Wilson S, Damery S, Stocken DD, Dowswell G, Holder R, Ward ST, et al. Serum matrix metalloproteinase 9 and colorectal neoplasia: a community-based evaluation of a potential diagnostic test. *Br J Cancer*. 2012;106(8):1431-8.

34. Hurst NG, Stocken DD, Wilson S, Keh C, Wakelam MJ, Ismail T. Elevated serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) concentration predicts the presence of colorectal neoplasia in symptomatic patients. *Br J Cancer*. 2007;97(7):971-7.
35. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, Chen YJ, Chen CJ, Chi NH, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):2054-60.
36. Komorowski J, Pasięka Z, Jankiewicz-Wika J, Stepień H. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases and angiogenic cytokines in peripheral blood of patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(8):655-62.
37. Zhou SF, Hu SY, Ma L, Miao L, Mao WZ. Correlations between papillary thyroid cancer and peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2. *Chinese medical journal*. 2013;126(10):1925-9.
38. Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Preoperative plasma concentrations of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9 are associated with stage progression in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):513-8.
39. Maruyama S, Kawata R, Shimada T, Shinomiya T, Hirata Y, Yamamichi I, et al. [Study of matrix metalloproteinase-2 and -9 in thyroid papillary cancer]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2000;103(5):499-505.
40. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(14):1788-94.
41. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of Coexistent BRAF(V600E) and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017;27(5):651-60.
42. Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA oncology*. 2017;3(2):202-8.
43. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, Jr., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.

## Lucrări științifice publicate

### Capitole de carte:

1. Papillary, follicular and anaplastic thyroid carcinoma and lymphoma. **Dobrescu R**, Badiu C. În Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3<sup>rd</sup> Edition, 2022. ISBN: 9780198870197.
2. Efectul pandemiei SARS-CoV-2 asupra managementului afecțiunilor tiroidiene benigne sau maligne. **Dobrescu R**, Stănescu L, Chiriac I, Stancu AM, Badiu C. În Antropologie și tradiții. Colecția Zilele Rainer, 2022. ISBN 978-973-27-3200-7.
3. Patologia tiroidiană în România – de la gușa endemică la secvențierea genetică în cancerul tiroidian. **Dobrescu R**, Chiriac I, Gheorghiu M, Badiu C. În Antropologie și tradiții. Colecția Zilele Rainer, 2021. ISBN 978-973-27-3376-9.

### Articole:

1. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promoter -1562 C/T functional polymorphism is associated with an increased risk to develop micropapillary thyroid carcinoma. Dobrescu R; Schipor S; Manda D; Caragheorghopol A; Badiu C. Cancer Biomarkers, 2022. **IF 4.388**
2. What is Hidden in a Cystic Lesion after Extensive Surgery for Medullary Thyroid Carcinoma? Dobrescu R, Stanescu B, Ioachim D, Badiu C. Acta Endo (Buc) 2021 17(2): 280-281 doi: 10.4183/aeb.2021.280. **IF 0.877**
3. Serum MMP-9 can help identify patients with papillary thyroid cancer at high risk of persistent disease: value and limitations of a potential marker of neoplasia. **Dobrescu R**, Picu C, Caragheorghopol A, Manda D, Ioachim D, Goldstein A, Badiu C. Cancer Biomarkers, Cancer Biomarkers 2020;29(3):337-346. **IF 3.436**
4. Actualities in genetics of differentiated thyroid cancer. **Dobrescu R**, Badiu C. Acta Endocrinologica, Jan-Mar 2020;16(1):118-120. doi: 10.4183/aeb.2020.118. **IF 0.55**
5. Alterations of Regulatory Factors and DNA Methylation Pattern in Thyroid Cancer, Iancu IV, Botezatu A, Plesa A., Huica I., Fudulu A., Albulescu A., Bostan M., Mihaila M., Grancea C., Manda D., **Dobrescu R.**, Vladioiu S., Anton G., Badiu C. Cancer Biomarkers, vol. 28, no. 2, pp. 255-268, 2020. **IF 2.859**



6. Methylation of tumour suppressor genes associated with thyroid cancer. Botezatu, A; Iancu, IV; Plesa, A; Manda, D; Popa, O; Bostan, M; Mihaila, M; Albuiescu, A; Fudulu, A; Vladoiu, SV; Huica, I; **Dobrescu, R**; Anton, G; Badiu, C. *Cancer Biomarkers* 2019;25(1):53-65. **IF 2.859**

**Factor de impact cumulat: 14.969**

### **Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale**

1. BRAF V600E and TERT promoter mutations in differentiated thyroid cancer in Romania - clinical and pathological correlations. **Dobrescu R**, Schipor S, Muresan A, Ioachim D, Goldstein A, Manda D, Vladoiu S, Badiu C. The 30<sup>th</sup> National Congress of the Romanian Endocrine Society, Jun 2022, Bucharest, Romania.
2. Differentiated thyroid cancer in pregnancy. **Dobrescu R**, Bojoga A, Badiu C. Feb 2022, AECR Symposium, Online Meeting.
3. MMP-9 promoter -1562 C/T functional polymorphism is associated with an increased risk to develop micropapillary thyroid carcinoma. **Dobrescu R**, Schipor S, Manda D, Caragheorgheopol A, Badiu C. The 29<sup>th</sup> Congress of the Romanian Endocrine Society, Jun 2021, Online Meeting.
4. The effect of the SARS-CoV-2 pandemic on the addressability of patients with benign or malignant disorders. **Dobrescu R**, Stănescu L, Chiriac I, Stancu AM, Badiu C. “Francisc I Rainer” Symposium, May 2021, Bucharest, Romania.
5. Differentiated thyroid cancer in pregnancy – Management challenges. **Dobrescu R**, Badiu C. AECR Symposium “Endocrinology in COVID-19 era”, Mar 2021. Online Meeting.
6. MMP-9 1562 C/T polymorphism may be associated with an increased susceptibility to develop micropapillary thyroid cancer but not more advanced tumours. **Dobrescu R**, Schipor S, Picu C, Manda D, Caragheorgheopol A, Badiu C. European Congress of Endocrinology, Apr 2020, Online Meeting.
7. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer: efficacy, quality of life, perspectives. **Dobrescu R**, Baetu M, Dyachenko K, Hortopan D, Dumitrascu A, Goldstein A, Badiu C. The 22-nd Symposium of the Romanian Society of PsychoNeuroEndocrinology, Nov 2020, Timisoara, Romania,

8. Thyroid disorders in romania – from endemic goiter to genetic sequencing in thyroid cancer. **Dobrescu R**, Chiriac I, Gheorghiu M, Badiu C. “Francisc I Rainer” Symposium, Oct 2020, Bucharest, Romania.
9. Differentiated thyroid cancer in pregnancy – DO’s and DON’Ts. **Dobrescu R**, Badiu C. The 36<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Sep 2020, Bucharest, Romania.
10. Telomerase biology involvement in thyroid neoplasia: from aging clock to aggressive cancers. Badiu C, Dobrescu R. The 55-th Congress of the European Societies of Toxicology, Sep 2019, Helsinki, Finland.
11. Value of serum MMP-9 as a circulating marker in thyroid cancer is highly dependent on sampling and collection conditions. **Dobrescu R**, Picu C, Caragheorghopol A, Manda D, Ioachim D, Goldstein A, Badiu C. European Thyroid Association Meeting, Sep 2019, Budapest, Hungary.
12. Pre-surgical molecular diagnosis of thyroid nodules. **Dobrescu R**, Badiu C, Romanian Association of Clinical Endocrinology, Sep 2019, Sinaia, Romania – *The AEER prize*.
13. Changes in nutritional status in endocrine disease, **Dobrescu R**. The Romanian Nutrition Congress, Bucharest, Jul 2019.
14. Value and limitation of serum MMP-9 in thyroid nodular disease. **Dobrescu R**, Picu C, Manda D, Caragheorghopol A, Badiu C. The 21st European Congress of Endocrinology, May 2019, Lyon, France.
15. Clinical variability, diagnostic and therapeutic challenges in medullary thyroid carcinoma. The 6-th National Neuroendocrinology Congress, Oct 2018, Bucharest, Romania. **Dobrescu R**, Baetu M, Dumitrascu A, Ioachim D, Caragheorghopol A, Badiu C – *3rd prize of the Romanian Neuroendocrinology Society*
16. The thyroid - beyond the anatomo-pathologic exam. Is immunohistochemistry a useful ancillary technique in the diagnosis? The XIII-th Congress of the Romanian Clinical Endocrinology Association, Sep 2018. Stancu C, Dobrescu R, Ioachim D, Manda D, Caragheorghopol A – *The AEER prize*.