

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE ABILITARE

**CANDIDAT:
Conferențiar universitar
Dr. Mirela Gherghe**

UMF ”Carol Davila” București

2023

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**De la imagistica moleculară la conceptul de teranostic în patologia
oncologică**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

**CANDIDAT:
Conferențiar universitar
Dr. Mirela Gherghe**

UMF ”Carol Davila” București

2023

Teza de abilitare cu titlul ”**De la imagistica moleculară la conceptul de teranostic în patologia oncologică**” este o sinteză a realizărilor profesionale, academice și științifice din perioada postdoctorală (2016-2023), care se axează pe prezentarea preocupărilor mele în domeniul aplicațiilor medicine nucleare în diagnosticul și tratamentul bolilor oncologice, dar deschide și perspectivele unor viitoare teme de cercetare în acord cu noile progrese tehnologice.

Teza este structurată urmând recomandările Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) în patru secțiuni principale, cu subcapitole, după cum urmează:

- **Capitolul 1** - descrie cele mai relevante realizări științifice în domeniile de cercetare abordate în perioada postdoctorală.
- **Capitolul 2** – conturează parcursul academic, precum și principalele responsabilități didactice, activități administrative sau manageriale.
- **Capitolul 3** – descrie parcursul profesional, subliniind cele mai importante realizări în specialitatea aleasă.
- **Capitolul 4** – conturează perspectivele viitoarelor direcții de dezvoltare academică și de cercetare.

În final sunt indicate referințele bibliografice citate în această teză.

Capitolul 1 include cele mai relevante rezultate științifice ale ultimilor ani fiind focusat pe imagistica moleculară a tumorilor neuroendocrine, noile tehnici de cuantificare în imagistica hibridă SPECT-CT pentru creșterea acurateții de diagnostic, dar și pentru evaluarea mai exactă a răspunsului la tratament în patologia oncologică, iar în final, date despre rezultatele obținute în domeniul cardio-oncologiei.

Subcapitolul 1.2 se referă la utilizarea noilor peptide radiomarcate cu ^{99m}Tc în diagnosticul și urmărirea pacienților cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice. Este un studiu desfășurat pe o perioadă de aproape șapte ani, în care am sintetizat rezultatele obținute prin imagistica hibridă SPECT-CT cu noi radiofarmaceutice cu legare specifică de receptorii supraexprimați pe suprafața celulară a acestor tumori, respectiv SSTR2 și SSTR5. În **subcapitolul 1.3** am continuat studiul nostru la pacienții care au efectuat mai multe investigații pe parcursul terapiei și am putut evalua cu precizie răspunsul la tratament, utilizând tehnici de cuantificare imagistică. Studiul publicat a fost prima lucrare care a utilizat cuantificarea leziunilor metastatice prin acest tip de imagistică hibridă la pacienții cu tumori neuroendocrine.

Subcapitolul 1.4 a sintetizat activitatea colectivului pe care îl conduc în diagnosticarea mai exactă a metastazelor osoase la pacientele cu cancer mamar, prin tehnici de cuantificare a imaginii, care să permită o diferențiere pe criterii clare între leziunile secundare și cele degenerative; am obținut astfel valori foarte înalte ale sensibilității și specificității, care pot reprezenta un punct de plecare pentru studii mai ample. În **subcapitolul 1.5**, extinzând criteriile PERCIST aplicate în imagistica PET-CT, am evaluat răspunsul la diferite tipuri de terapie a pacientelor cu neoplasm mamar metastatic, folosind cuantificarea prin imagistică hibridă SPECT-CT.

Subcapitolul 1.6 sintetizează preocupările în domeniul cardio-oncologiei. Am prezentat rezultatele unui studiu desfășurat în departamentul nostru, în care am evaluat funcția cardiacă folosind ventriculografia radionuclidică planară și SPECT-CT corelate cu valoarea biomarkerilor circulanți, la pacientele tratate cu asociere de inhibitori HER2. Rezultatele au arătat că evaluarea combinată a fracției de ejeție prin angiografie radionuclidică și a biomarkerilor circulanți precum NT-proBNP și ST2/IL-33R poate fi o metodă utilă pentru depistarea precoce a afectării cardiace în cadrul monitorizării pacientelor cu cancer de sân tratate cu asocierea terapeutică trastuzumab și pertuzumab.

Capitolul 2 descrie parcursul academic, începând cu anul 2018, când am fost admisă prin concurs ca șef de lucrări în cadrul Disciplinei de Radiologie, Imagistică Medicală, Radiologie Intervențională, Imagistică Hibridă și Medicină Nucleară – Institutul Clinic Fundeni. Din anul universitar 2021-2022, odată cu înființarea Disciplinei de Medicină Nucleară, am susținut primele cursuri pentru studenți în această specialitate, în cadrul cursului opțional pentru anul V "Aplicații ale Medicinii Nucleare în Oncologie" și am coordonat activitatea colectivului, în calitate de Șef de Disciplină. Am coordonat și primii pași în activitatea de cercetare a studenților (redactarea tezelor de licență, prezentări orale sau poster la congrese), a rezidenților (prezentări și postere la manifestări științifice naționale și internaționale) și a studenților doctoranzi (ca membru în comisia de îndrumare).

Capitolul 3 prezintă parcursul profesional, începând cu perioada de rezidențiat, în care am manifestat interes atât pentru activitatea medicală, dar și pentru cercetare, elaborând primele lucrări prezentate la diferite congrese din țară și străinătate, până la poziția de Șef de Laborator Clinic de Medicină Nucleară, parcurgând toate etapele pregătirii profesionale și participând la numeroase cursuri și stagii de pregătire.

Capitolul 4 sumarizează principalele direcții de dezvoltare a carierei academice, precum și noile direcții de cercetare. Pe plan academic îmi propun să dezvolt Disciplina de Medicină Nucleară, nou înființată în UMF "Carol Davila" prin introducerea de noi cursuri

opționale, să aplic noi metode interactive de predare, dar și să implic mai mult studenții și rezidenții în activitatea de cercetare. În plan științific există trei direcții majore de dezvoltare, la care deja s-au făcut primii pași: evaluarea prin imagistica PET-CT cantitativă a răspunsului pacienților oncologici la terapiile inovatoare, introducerea în România a tehnicilor de terapie radionuclidică selectivă intra-arterială și înființarea unui centru național de teranostic.

Ultimul capitol prezintă referințele bibliografice citate în teză.

Toate imaginile inserate în teză sunt rezultatul activității clinice și de cercetare desfășurate zilnic în departamentul nostru.

Consider că activitatea desfășurată până în prezent pe plan academic, profesional și științific creează premisele unei dezvoltări solide în viitor. Posibilitatea de a selecta, instrui și coordona studenți doctoranzi în drumul lor spre descoperirea tainelor științei, mă motivează să continui cu și mai multă dedicație cariera academică și științifică. Apartenența la comunitatea academică a UMF "Carol Davila" București este o mare onoare, dar și o responsabilitate pentru a menține un înalt nivel științific și a crește vizibilitatea acestei instituții atât la nivel național, cât și internațional.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„CAROL DAVILA” BUCHAREST**

DOCTORAL SCHOOL

MEDICINE

HABILITATION THESIS

**CANDIDATE:
Associate Professor
Dr. Mirela Gherghe**

UMF ”Carol Davila” Bucharest

2023

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„CAROL DAVILA” BUCHAREST**

DOCTORAL SCHOOL

MEDICINE

**From molecular imaging to theranostics concept in oncological
diseases**

HABILITATION THESIS ABSTRACT

**CANDIDATE:
Associate Professor
Dr. Mirela Gherghe**

UMF ”Carol Davila” Bucharest

2023

The habilitation thesis entitled ”**From molecular imaging to theranostics concept in oncological diseases**” summarises the most significant professional, academic and scientific achievements from my post-doctoral period (2016-2023), focusing on the presentation of my activity in the field of nuclear medicine applications in the diagnosis and treatment of oncological diseases, but also opening the perspectives of future research directions in accordance with the new technological advances.

The thesis is structured based on the guidelines recommended by the National Council for Attesting of University Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU), on four main chapters with corresponding subchapters, as follows:

- **Chapter 1** describes the most relevant scientific achievements in the research fields addressed during the postdoctoral period.
- **Chapter 2** covers the academic development, as well as the main teaching responsibilities, administrative or managerial activities.
- **Chapter 3** describes the professional route, emphasizing the most important achievements in the chosen specialty.
- **Chapter 4** outlines the perspectives of future academic and research development directions.

Finally, the bibliographic references cited in this thesis are indicated.

Chapter 1 includes the most relevant scientific results of recent years, focused on the molecular imaging of neuroendocrine tumors, the new quantification techniques in hybrid SPECT-CT imaging for increasing diagnostic accuracy, but also for more precise evaluation of treatment response in oncological pathology, as well as our results obtained in the field of cardio-oncology.

Subchapter 1.2 refers to the use of new ^{99m}Tc radiolabeled peptides in the diagnosis and follow-up of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. It is a study conducted over a period of almost seven years, in which we synthesized the results obtained by hybrid SPECT-CT imaging, using new radiopharmaceuticals with specific binding to the receptors overexpressed on the cell surface of these tumors, especially SSTR2 and SSTR5. In **subchapter 1.3** we continued our study in patients who had multiple investigations along the

therapy, being able to accurately assess treatment response using imaging quantification techniques. The published study was the first paper to use the quantitative SPECT-CT data of metastatic lesions in evaluating treatment response and disease progression in patients with neuroendocrine tumors.

Subchapter 1.4 summarized the work of our group in the more accurate diagnosis of bone metastases in breast cancer patients, through image quantification techniques, for better discrimination between secondary and degenerative lesions; we obtained very high values of sensitivity and specificity, which can represent a starting point for more extensive studies. In **subchapter 1.5**, extending the PERCIST criteria applied in PET-CT imaging, we evaluated the response of metastatic breast cancer patients to different types of therapy, using quantification by hybrid SPECT-CT imaging.

Subchapter 1.6 summarizes our work in the field of cardio-oncology. In a study carried out in our department, we evaluated cardiac function using planar radionuclide ventriculography and SPECT-CT correlated with the value of circulating biomarkers, in patients treated with a combination of HER2 inhibitors. The results showed that the combined assessment of ejection fraction by radionuclide angiography and circulating biomarkers such as NT-proBNP and ST2/IL-33R may be a useful method for the early detection of cardiac impairment in breast cancer patients who underwent combination treatment with trastuzumab and pertuzumab.

Chapter 2 describes the academic development, starting in 2018, when I was admitted by competition as lecturer at the Discipline of Radiology, Medical Imaging, Interventional Radiology, Hybrid Imaging and Nuclear Medicine - Fundeni Clinical Institute. From the 2021-2022 academic year, with the accomplishment of the Nuclear Medicine Discipline, I held the first course for students in this specialty, within the optional course for the fifth year "Applications of Nuclear Medicine in Oncology" and I coordinated the group's

activity, as Head of Discipline. I also coordinated the first steps in the research activity of students (graduation thesis, oral or poster presentations at congresses), residents (presentations and posters at national and international scientific events) or mentorship for PhD students.

Chapter 3 presents the professional path, starting with the residency period, where I showed interest both in the medical and research activity, elaborating the first papers presented in national or international congresses, up to the position of Head of the Nuclear Medicine Clinical Laboratory, going through all the stages of professional training and participating in numerous courses and internships.

Chapter 4 outlines the main directions of academic career development, as well as new research directions. On the academic level, I intend to develop the Nuclear Medicine Discipline, newly established in UMF "Carol Davila" by introducing new optional courses, to apply new interactive teaching methods, but also to better involve students and residents in the research activity. For scientific research, there are three major directions of development, in which the first steps have already been taken: the response evaluation of cancer patients to innovative therapies by quantitative PET-CT imaging, the introduction in Romania of selective intra-arterial radionuclide therapy techniques and the settlement of a national theranostic center.

The last chapter presents the bibliographic references cited in the thesis.

All images inserted in the thesis are the result of clinical and research activity carried out daily in our department.

I believe that the activity carried out so far on an academic, professional and scientific level creates the premises for a solid development in the future. The possibility to select, train and coordinate PhD students during their journey into science, motivates me further to continue my dedication for research and academic career. Being a member of the academic community of UMF "Carol Davila" Bucharest is not only a great honor, but also a responsibility to maintain a high scientific level and to increase the visibility and promote its value at the national and international level.