

Memoriu științific

Doctorand: Florea Maria-Alexandra

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Costache Mariana

Domeniul: Medicină

Data înscrierii: 01.10.2019

În cadrul programului doctoral, activitatea mea științifică a fost orientată constant către aprofundarea cunoștințelor și dezvoltarea cercetării în domeniul patologiei digestive, cu accent pe leziunile colonice precanceroase, motiv pentru care am ales ca titlu al tezei de doctorat „Leziuni neoplazice epiteliale colorectale polipoide și non-polipoide”. Tema reflectă interesul meu pentru înțelegerea profundă a proceselor fiziopatologice care preced dezvoltarea cancerului colorectal, în special prin prisma corelațiilor dintre aspectele clinice, endoscopice, morfopatologice și imunohistochimice ale acestor leziuni.

Interesul pentru această temă este justificat de incidența în creștere a cancerului colorectal la nivel global. În România, conform datelor Globocan publicate în 2022, cancerul colorectal este patologia oncologică cu cea mai mare incidență. Acest context subliniază importanța prevenției prin identificarea și excizia precoce a leziunilor precanceroase colorectale. De asemenea, progresele recente în domeniul tehnicilor imagistice permit o detectare mai eficientă a leziunilor colorectale, însă există încă multe provocări legate de diferențierea leziunilor cu risc crescut de malignizare. Astfel, studiul aprofundat al leziunilor neoplazice precursorale ale cancerului colorectal devine esențial, atât pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în transformarea malignă, cât și pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenție și tratament.

Studiile din cadrul cercetării doctorale s-au axat pe trei mari direcții:

1. calea neoplaziei serate, prin analizarea leziunilor sesile serate;
2. studiul polipilor malignizați – forme incipiente de cancer colorectal, ce nu depășesc submucoasa;
3. studiul modificărilor morfologice particulare ale adenoamelor convenționale.

Am evaluat leziunile sesile serate din perspectiva caracteristicilor demografice, clinice, endoscopice, morfologice și imunohistochimice, având ca scop identificarea unor factori de risc

relevanți pentru evoluția acestora și stabilirea unor corelații între diferitele aspecte ale leziunilor. Este primul studiu care evaluează corelația între expresia CD44 și pierderea expresiei MLH1 în leziunile sesile serate colorectale, demonstrând o corelație semnificativă din punct de vedere statistic. Aceste rezultate sugerează o legătură importantă între acești markeri, ceea ce oferă noi perspective asupra mecanismelor moleculare implicate în carcinogeneza serată. Corelarea dintre CD44 și instabilitatea microsatelitară ar putea juca un rol esențial în identificarea leziunilor cu risc crescut de malignizare. Astfel, acest studiu va reprezenta un punct de pornire pentru o nouă cercetare, care să exploreze implicațiile acestei descoperiri în contextul carcinogenezei colorectale și al personalizării abordărilor terapeutice.

Pentru studiul polipilor malignizați am utilizat o tehnică de microscopie specială – microscopia bazată pe excitația cu doi fotoni, studiul realizându-se printr-o colaborare între Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” din București, unde îmi desfășor activitatea și Centrul de Microscopie, Microanaliză și Procesarea Informației din cadrul Universității Naționale de Științe și Tehnologie Politehnica din București, unde am beneficiat de aparatură de înaltă performanță, dar și de cunoștințele și vasta experiență a specialiștilor în domeniu. Tehnica aceasta a fost folosită anterior pentru evaluarea caracteristicilor stromale ale diferitelor tumori maligne, inclusiv cancerul colorectal. Este primul studiu însă care o utilizează cu scopul de a diferenția invazia din polipii malignizați de pseudoinvasia din polipii benigni, cu scopul de preveni supradiagnosticarea leziunilor și de a scuti pacientul de a trece printr-o intervenție chirurgicală majoră inutilă. Studiul a demonstrat superioritatea microscopiei bazate pe excitația cu doi fotoni comparativ cu microscopia optică în a aduce informații privind stroma desmoplazică a polipilor malignizați, comparativ cu modificările stromale care apar în pseudoinvasie.

În ultimul studiu, m-am axat pe identificarea prezenței celulelor Paneth, metaplaziei cu celule clare, scuamoase, criptelor ectopice și eozinofiliei citoplasmatică în rândul adenoamelor convenționale. Analizând aceste caracteristici, am obținut corelații importante din punct de vedere statistic.

Articolele publicate în această perioadă reprezintă rodul muncii depuse pe parcursul cercetării mele doctorale, fiind rezultatul unui proces continuu de analiză, investigare și aprofundare a cunoștințelor în domeniul patologiei digestive. Aceste lucrări reflectă contribuțiile mele în domeniul leziunilor neoplazice epiteliale colonice. Fiecare dintre aceste lucrări se

bazează pe o cercetare riguroasă, combinând abordări clinice, endoscopice, histopatologice și imunohistochimice sau tehnici complexe de microscopie, iar rezultatele lor sunt menite să ofere soluții inovative pentru gestionarea cancerului colorectal.

Lista cu lucrările științifice publicate include:

1. Florea MA, Becheanu G, Niculae A, Dobre M, Costache M. Immunohistochemical insights into the pathogenesis of colonic sessile serrated lesions. *Archive of Clinical Cases*, 2025, 12(1), 22-28.
2. Florea MA, Eftimie LG, Glogojeanu RR, Hristu R, Stanciu GA, Costache M. Imaging of colorectal adenomas with pseudoinvasion and malignant polyps using two-photon excitation microscopy. *Front Oncol*. 2024 Jun 14;14:1394493. doi: 10.3389/fonc.2024.1394493. PMID: 38947893; PMCID: PMC11211392.
3. Florea MA, Eftimie LG, Enea D, Becheanu G, Costache M. Paneth Cells: A Comprehensive Review of Their Role, Prevalence and Molecular Mechanisms in Colorectal Neoplastic Lesions. *R. J. Mil. Med*. 2025, 128(2): 166-170.

Unul dintre articolele publicate a fost un articol de tip review, în care am sintetizat și analizat literatura de specialitate existentă referitoare la rolul celulelor Paneth în dezvoltarea neoplaziei colorectale, cu scopul de a oferi o perspectivă clară asupra progreselor recente în domeniu. Datele culese din literatura de specialitate au fost ulterior comparate cu cele din lotul studiat, pentru a identifica diferențele semnificative și a evalua posibilele corelații între prezența celulelor Paneth și evoluția leziunilor precanceroase.

În această perioadă am fost implicată în programul ROCCAS, un proiect național de screening al cancerului colorectal, având ca obiectiv depistarea precoce a leziunilor neoplazice colorectale. Activitatea mea s-a concentrat în principal pe examinarea pieselor histopatologice provenite din colonoscoopiile de screening, cu scopul de a identifica și clasifica tipurile de polipi colonici, precum și de a evalua gradul de displazie asociat acestora. Această experiență practică mi-a oferit ocazia de a lucra într-un cadru multidisciplinar și de a contribui activ la procesul de diagnostic a pacienților cu risc crescut de cancer colorectal.

Pentru a-mi îmbogăți cunoștințele referitoare la subiectul cercetării mele, am participat activ la conferințe și cursuri de specialitate, atât în țară, cât și în afara ei, care mi-au oferit

oportunitatea de a interacționa cu experți în domeniu. Câteva din cursurile pe care le consider relevante pentru formarea mea profesională sunt:

- Al 9-lea Simpozion de Oncologie Translațională Personalizată de Combatere a Cancerului, 23-26 Aprilie 2025, București
- Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 4 Aprilie 2025, București
- The 17th Pathology Course on Digestive Pathology, 1-2 November 2024, Bucharest
- CONFERINȚA ANUALĂ A SPITALULUI UNIVERSITAR DE URGENȚĂ MILITAR CENTRAL „Dr. CAROL DAVILA”, Ediția a XIII-a, 14-19 Octombrie 2024, București
- Al 8-lea Simpozion de Oncologie Translațională Personalizată pentru combaterea cancerului, 8-11 Mai 2024, București
- Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 19 Aprilie 2024, București
- Al VI-lea Curs de Patologie digestivă, 6 Aprilie 2024, Chișinău
- CONFERINȚA ANUALĂ A SPITALULUI UNIVERSITAR DE URGENȚĂ MILITAR CENTRAL „Dr. CAROL DAVILA”, Ediția a XII-a, 6-11 Noiembrie 2023, București
- The 16th Pathology Course on Digestive Pathology, 3-4 November 2023, Bucharest – Lector
- Congres UMF Carol Davila Ediția a XI-a, 26-28 Octombrie 2023, București
- Sindromul Lynch, de la teorie la practică în Anatomie Patologică și Genetică, Ediția I, 23 Iunie 2023
- Al V-lea curs de patologie digestivă și varia, 29 Aprilie 2023, Chișinău
- Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 31 Martie 2023, București - Lector
- The 15th Pathology Course on Digestive Pathology, 4-5 November 2022, Bucharest
- Proiect ROCCAS - Dezvoltarea și implementarea la nivel național a cadrului organizatoric necesar inițierii screeningului în cancerul colorectal, 9-10 Iunie 2022, București
- Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 1 Aprilie 2022, București
- The 14th Course on Digestive Pathology, 5-6 November 2021, Bucharest
- International Pathology Conference of Victor Babeș Institute, 4-6 November 2021, București
- 33rd European Congress Of Pathology, 29-31 August 2021
- Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 23 Aprilie 2021, București, in calitate de lector
- 32nd Congress of the ESP and XXXIII International Congress of the IAP, 6-8 December, 2020

Am avut o prezentare orală intitulată „Polipi intestinali سراți – clasificare, diagnostic morfopatologic, imunohistochimic și molecular”, în cadrul Cursului de Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, care avut loc în București, pe 23 Aprilie 2021. Am susținut și alte prezentări în sfera patologiei digestive, abordând subiecte diverse, care nu aveau o legătură directă cu subiectul cercetării mele doctorale, dar care mi-au permis să aprofundez cunoștințele în domeniu și să mă familiarizez cu noile tendințe și tehnici în patologia digestivă:

- Displazia epitelială în esofagul Barrett – clasificare și probleme de diagnostic – Prezentare orală în cadrul Cursului de Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 13 Noiembrie 2020, București
- Sindromul Cowden – prezentare de caz în cadrul Cursului de Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 1 Aprilie 2022, București
- Tumorile neuroendocrine gastrice – prezentare de caz orală în cadrul celui de-al 15-lea curs de Patologie Digestivă, 4-5 Noiembrie 2022, București
- Carcinomul neuroendocrin pancreatic cu celulă mică – prezentare orală de caz în cadrul Cursului de Corelații Anatomopatologice și Clinice în Gastroenterologie, 31 Martie 2023, București
- Tumorile neuroectodermale maligne ale tractului gastrointestinal, 6 Aprilie 2024, Chișinău
- Sarcomul Kaposi la nivelul tractului gastrointestinal, 1-2 Noiembrie 2024, București

În concluzie, cercetarea prezentată în teza de doctorat este urmarea unei munci susținute și a unei colaborări fructuoase cu specialiști din diverse domenii, medicale, dar nu numai. Această colaborare interdisciplinară a fost esențială pentru aprofundarea cunoștințelor în patologia digestivă și pentru obținerea unor rezultate semnificative în înțelegerea leziunilor neoplazice epiteliale polipoide și non-polipoide colorectale.