



UNIVERSITATEA
LUCIAN BLAGA
— DIN SIBIU —



Școala doctorală Interdisciplinară
Domeniul de doctorat: Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

EVALUAREA RISCURILOR ASOCIATE FARMACOTERAPIEI LA PACIENȚII CU CANCER DE COLON

Doctorand:
Răzvan Constantin VONICA

Conducător de doctorat:
Prof. univ. dr. Felicia Gabriela GLIGOR

“Singurul lucru care stă între tine și visul tău este voința de a încerca și credința că este cu adevărat posibil.” - J. Brown

Mulțumesc...

Cu inima plină de recunoștință și emoție, ajung în pragul finalului acestei călătorii științifice și vreau să vă mulțumesc din suflet pentru fiecare pas pe care l-ați parcurs alături de mine.

Doamna Prof. Univ. Dr. Farm. Felicia Gligor, coordonatorul meu de doctorat, vă datorez lumina care a călăuzit fiecare gând și speranță. Sub aripa dumneavoastră am învățat ce înseamnă pasiunea autentică pentru cercetare, rigoarea intelectuală și afecțiunea necondiționată. Vă mulțumesc pentru că ați crezut în mine atunci când îndoilele păreau să mă cuprindă și pentru că mi-ați arătat că fiecare idee, oricât de timidă, poate prinde aripi.

Echipa de cercetare – Conf. Univ. Dr. Claudiu Morgovan, Conf. Univ. Dr. Anca Butucă, Șef lucrări Dr. Carmen Dobrea, Șef lucrări Dr. Adina Frum și Conf. Univ. Dr. Loredana Vonica – sunteți sufletul acestei lucrări. Fiecare clipă petrecută împreună a fost mai mult decât un simplu experiment : a fost o poveste de colegialitate și încredere. Claudiu, cu generozitatea ta de a împărtăși cunoștințe, ai transformat fiecare problemă într-o provocare entuziasmantă. Anca și Carmen, dedicarea și pasiunea voastră au fost farul ce m-a ghidat în cele mai întunecate momente. Adina, energia ta molipsitoare a ridicat moralul echipei chiar și în cele mai obositoare zile. Loredana, atenția ta pentru detalii a fost ceasornicul ce a păstrat ritmul acestei lucrări la cele mai înalte standarde.

Membrilor comisiei de îndrumare, Conf. Univ. Dr. Manuela Pia Pumnea, Conf. Univ. Călin Cipăian și Conf. Univ. Dr. Anca Butucă, vă mulțumesc pentru curajul cu care mi-ați deschis noi orizonturi.

Observațiile dumneavoastră pline de profunzime și spirit critic au fost sămânța ideilor ce au înflorit în paginile tezei. Vă mulțumesc pentru timpul generos, pentru răbdarea cu care mi-ați șlefuit argumentele și pentru onestitatea academică care m-a învățat să aspir la excelență.

Conf. Univ. Dr. Manuela Pumnea, vă mulțumesc nu doar pentru sprijinul științific, ci și pentru șansa prețioasă pe care mi-ați oferit-o de a-mi începe cariera didactică universitară în cadrul disciplinei de Fiziologie. A fost un început care mi-a schimbat viața și pentru care vă voi rămâne mereu recunoscător. Vă mulțumesc că ați avut încredere în mine!

Îi adresez mulțumiri deosebite mentorului meu din domeniul oncologiei, Dr. Răzvan Curcă. Sub îndrumarea dumneavoastră am învățat ce înseamnă cu adevărat dăruirea față de pacient și față de cercetare. Viziunea, claritatea și umanitatea cu care m-ați ghidat m-au format nu doar ca medic, ci și ca om.

Cel mai adânc sentiment de recunoștință îl port părinților mei și familiei mele, cărora le datorez tot ceea ce sunt. Ați fost umbrela mea de protecție în furtunile emoționale și sprijinul neclintit în drumul anevoios al cercetării. Vă mulțumesc că mi-ați insuflat curajul să visez și forța să merg mai departe, chiar și atunci când pașii mi s-au părut stângaci. Vă mulțumesc că ați crezut în mine atunci când eu însumi nu mai credeam. Vă mulțumesc pentru toate sacrificiile nespuse, pentru nopțile în care nu ați dormit de grija mea, pentru tăcerile în care mi-ați fost aproape fără să cereți nimic în schimb. Vă mulțumesc pentru educația voastră, pentru răbdare, pentru demnitate și pentru dragostea voastră infinită. Ați fost, sunteți și veți rămâne eroii mei.

În mod special, aduc un omagiu bunicii mele, care m-a vegheat din ceruri cu aceeași grijă blândă cu care m-a crescut. Simt și acum prezența ei caldă în momentele grele și mângâierea ei nevăzută atunci când aveam mai multă nevoie. Această lucrare este și pentru ea.

Prietena mea, Ana, cu tine fiecare clipă petrecută departe de-acasă a avut un sens. Îți mulțumesc pentru răbdarea ta infinită, pentru îmbrățișările care mi-au fost adăpost și pentru zâmbetul tău care a luminat chiar și cele mai lungi nopți de scris. Fără tine, această realizare nu ar fi avut aceeași salvare. Această teză este rodul nu doar al muncii mele, ci al unui legământ de prietenie, încredere și iubire care a crescut în fiecare zi. Fiecare dintre voi a lăsat o amprentă unică în inima acestei lucrări. Vă mulțumesc că ați fost alături de mine, că mi-ați făcut sens căutărilor și că m-ați ajutat să transform speranța în realitate.

LISTA DE PUBLICAȚII:

1. **Razvan Constantin Vonica**, Anca Butuca, Andreea Loredana Vonica Tincu, Claudiu Morgovan, Manuela Pumnea, Remus Calin Cipaian, Razvan Ovidiu Curca, Florina Batar, Vlad Vornicu, Adelaida Solomon, Adina Frum, Carmen Maximiliana Dobrea, Dan Damian Axente and Felicia Gabriela Gligor - The Descriptive and Disproportionality Assessment of EudraVigilance Database Reports on Capecitabine Induced Cardiotoxicity – Cancers 2024, 16, 3847. <https://doi.org/10.3390/cancers16223847>
Factor de impact: 4,5 (2023); **Factor de impact pe 5 ani:** 4,9 (2023)
Quartila: 1;
Data publicării: Noiembrie 2024
Revistă indexată în: Web of Science
Informațiile din **Studiul 1** se regăsesc în acest articol
2. **Razvan Constantin Vonica**, Claudiu Morgovan, Anca Butuca, Manuela Pumnea, Remus Calin Cipaian, Adina Frum, Carmen Maximiliana Dobrea, Andreea Loredana Vonica-Tincu, Aliteia-Maria Pacnejer, Florina Batar, Vlad Vornicu , Steliana Ghibu and Felicia Gabriela Gligor - Real-World Evidence of Bevacizumab and Panitumumab Drug Resistance and Drug Ineffectiveness from EudraVigilance Database - Cancers 2025, 17, 663. <https://doi.org/10.3390/cancers17040663>
Factor de impact: 4,5 (2023); **Factor de impact pe 5 ani:** 4,9 (2023)
Quartila: 1;
Data publicării: Februarie 2025
Revistă indexată în: Web of Science
Informațiile din **Studiul 2** se regăsesc în acest articol
3. **Razvan Constantin Vonica**, Anca Butuca, Claudiu Morgovan, Manuela Pumnea, Remus Calin Cipaian, Adina Frum, Carmen Maximiliana Dobrea, Andreea Loredana Vonica-Tincu, Aliteia-Maria Pacnejer, Steliana Ghibu, Florina Batar and Felicia Gabriela Gligor - Bevacizumab—Insights from EudraVigilance Database on the Assessments of the Safety Profile of Monoclonal Antibodies Used as Targeted Cancer Treatment - Pharmaceuticals 2025, 18, 501. Published: 30 March 2025 <https://doi.org/10.3390/ph18040501>
Factor de impact: 4,3 (2023); **Factor de impact pe 5 ani:** 4,6 (2023)
Quartila: 2;
Data publicării: Martie 2025
Revistă indexată în: Web of Science
Informațiile din **Studiul 3** se regăsesc în acest articol





Cancerul de colon la momentul actual reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, având o incidență în creștere și un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților [1]. Medicina a înregistrat progrese importante în domeniul oncologiei, privind diagnosticul, tratamentul, dar și medicația de suport, totuși provocările clinice rămân numeroase, în special în ceea ce privește echilibrul între eficacitatea terapeutică și apariția efectelor adverse [2].

Progresul tehnologic și terapeutic propun tratamente individualizate. Astfel, terapia modernă nu urmărește un model standardizat, ci un proces adaptat fiecărui pacient în parte. Un aspect important este evidențiat de evaluarea continuă, atentă și riguroasă a răspunsului la tratament [3]. Un alt domeniu de interes este reprezentat de identificarea, monitorizarea, prevenția sau atenuarea reacțiilor adverse, ce pot apărea în urma terapiei moderne sau a chimioterapiei [4].

Studiile clinice și de farmacovigilență oferă o imagine directă asupra simptomelor, toleranței la tratament, dar și a stării generale, prin prisma interacțiunii nemijlocite cu pacientul. Metodele paraclinice includ analize de laborator, investigații imagistice și din ce în ce mai frecvent, teste moleculare ce aduc date obiective și cuantificabile, ce sunt utile în ajustarea terapeutică [5].

Motivul pentru care a fost aleasă tema lucrării, rezidă din necesitatea identificării și realizării unor modalități obiective și standardizate de evaluare a tratamentelor oncologice pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm de colon. Contextul efectelor adverse asociate tratamentului rămân o cauză majoră de morbiditate, scăzând aderența terapeutică și a calității vieții. Integrarea metodelor clinice și paraclinice oferă premisele unei abordări sigure, eficiente și personalizate.

Lucrarea de față propune o analiză amplă a modului în care evaluarea integrată, clinică și paraclinică poate contribui la optimizarea tratamentului pacienților cu neoplasm de colon. Se urmărește evidențierea rolului acestor metode în anticiparea, identificarea timpurie și diminuarea efectelor adverse, în vederea conturării unui model terapeutic mai sigur și mai eficient.

În prima parte a studiului s-a efectuat o analiză descriptivă a reacțiilor adverse referitoare la rezistența și ineficiența unor medicamente cum ar fi panitumumab și bevacizumab, acestea fiind cele mai folosite tratamente țintite în funcție de profilul molecular și localizarea tumorii în cazul pacienților cu cancer de colon. Examinarea

rapoartelor de farmacovigilență a determinat frecvența de raportare a reacțiilor adverse legate de rezistența la medicamente și ineficiența lor, asociate cu medicamentele propuse. Ulterior, s-a efectuat o analiză de disproporționalitate, care a comparat frecvența de raportare a reacțiilor adverse asociate cu rezistența și ineficiența acestor molecule, cu frecvența de raportare a acelorași reacții adverse asociate cu alte medicamente moderne pentru cancerul de colon.

În a doua parte a lucrării de față, s-au efectuat analiza descriptivă și de disproporționalitate a rapoartelor din baza de date EudraVigilance privind cardiotoxicitatea indusă de capecitabină. S-a demonstrat că tratamentul cu fluoropirimidine este asociat cu reacții adverse cardiovasculare, în special infarct miocardic, insuficiență cardiacă și cardiomiopatii. De asemenea, un obiectiv important al lucrării a fost identificarea rezistenței și a ineficienței la bevacizumab și panitumumab pe baza datelor încărcate în baza de date EudraVigilance. Un alt subiect de interes este reprezentat de evaluările profilului de siguranță al anticorpilor monoclonali utilizați ca tratament țintit pentru cancerul de colon.

În ultima parte a tezei de doctorat, s-a efectuat un studiu retrospectiv de cohortă în cadrul căruia s-au urmărit câteva aspecte importante privind terapia medicamentoasă administrată pacienților diagnosticați cu cancer de colon: date demografice, stadiul bolii, linia terapeutică, tipul de tratament, dar și corelarea acestor date cu evaluarea paraclinică prin studiul hemoleucogramei și a analizelor biochimice raportate în intervalul 2019 – 2024 obținute în cadrul Centrului Oncologic Oncohelp Timișoara.

Prin studiile efectuate această lucrare și-a propus să evidențieze o parte a interacțiunilor complexe dintre utilizarea unor molecule antitumorale și riscul de apariție a reacțiilor adverse, dar și ineficienței și rezistenței la tratamentul cancerului de colon.



STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cancerul colorectal este cea mai frecventă neoplazie a tractului gastrointestinal, iar reducerea poverii sale depinde în mod esențial de screeningul populațional și de depistarea precoce [6]. În ultimele două decenii, progresul biologic și genomic a permis o stratificare fină a riscului (inclusiv pe baza profilurilor RAS/RAF, MSI/MMR, HER2), o estimare mai fidelă a prognosticului și o selecție mai rațională a terapiilor [7]. Deși povara globală rămâne substanțială, incidența și mortalitatea standardizate au scăzut în multe regiuni datorită prevenției, polipectomiei și modernizării tratamentului; totuși, se observă o creștere a cazurilor la adulții tineri, în paralel cu scăderea la vârstnici [8].

Etiologia este multifactorială: sindroamele ereditare (polipoza adenomatoasă familială, sindromul Lynch, polipoza zimțată) conferă riscuri foarte ridicate; factorii de mediu și stil de viață (dietă bogată în carne roșie și alimente ultraprocesate, consum crescut de alcool, fumat, sedentarism, obezitate, diabet) amplifică riscul, în timp ce aportul de fibre, calciu și anumite obiceiuri alimentare par protective. Inflamația cronică intestinală și expuneri iatrogene (de pildă unele antibiotice, în relație cu disbioza) contribuie suplimentar [9].

Fiziopatologic, carcinogeneza urmează frecvent secvența adenom–carcinom, cu inactivarea APC, activarea KRAS și alterări TP53; rute alternative includ instabilitatea microsatelitară (dMMR/MSI-H) sau fenotipul de metilare CpG, adesea cu mutații BRAF [8]. Comunicarea tumoare–microambient (exozomi, microARN) modulează invazia, metastazarea și evaziunea imună [10].

Clinic, multe cazuri sunt asimptomatice până la stadii avansate; când apar, cele mai comune manifestări sunt anemia feriprivă, rectoragia, durerea abdominală și tulburările persistente de tranzit, cu particularități legate de localizarea tumorală [11]. Creșterea incidenței sub 50 de ani reclamă vigilență diagnostică în fața simptomelor aparent banale.

Screeningul urmărește prevenția prin identificarea și rezecția leziunilor premaligne și detectarea cancerului curabil: colonoscopia (standard preferat) alternativ cu teste fecale (FIT/ADN fecal) sau imagistică (CT-colonografie). Vârsta inițierii se situează, de regulă, la 45–50 de ani în populația cu risc mediu, cu adaptări pentru grupurile cu risc crescut [12].

Testarea moleculară este obligatorie în boala avansată: profil extins RAS/RAF, status MSI/MMR, evaluarea HER2 și, selectiv, fuziuni NTRK/RET sau mutații

POLE/POLD1 [13]. Aceste rezultate ghidează utilizarea anti-EGFR, inhibitorilor BRAF ± EGFR, a blocadei HER2 și a imunoterapiei [14].

Diagnosticul și stadializarea integrează endoscopia (clasificări moderne ale leziunilor superficiale, rezecție endoscopică pentru pTis/pT1 selectate) și imagistica anatomică și funcțională (ecografie, CT/RM, PET-FDG). Sistemul TNM (UICC/AJCC) rămâne lingua franca pentru deciziile terapeutice și pentru estimarea prognosticului [15].

Tratamentul este multimodal și personalizat. În boala non-metastatică, chirurgia cu margini libere (R0) este curativă, completată, după risc, de chimioterapie adjuvantă pe bază de fluoropirimidine ± oxaliplatină; imunoterapia neoadjuvantă devine opțiune la dMMR/MSI în stadiile II–III. În stadiul metastatic, combinațiile citotoxice (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) se asociază cu anti-VEGF (bevacizumab/alternativi) sau, în RAS/BRAF sălbatic cu sidedness favorabil, cu anti-EGFR; la MSI-H/dMMR, inhibitorii PD-1 (± CTLA-4) constituie standardul; subgrupurile BRAF V600E, HER2-pozitiv sau NTRK-fusion au opțiuni dedicate [13].

Supravegherea după tratament curativ se concentrează în primii cinci ani (controale clinice, CT toraco-abdomino-pelvin periodic, colonoscopie la 1, 3 și 5 ani), urmărind detecția timpurie a recidivei/metacronelor. Prevenția combină screeningul cu intervenții asupra stilului de viață (activitate fizică, control ponderal, limitarea alcoolului și renunțarea la fumat, dietă bogată în vegetale și fibre) și, selectiv, chemoprevenția (de exemplu, aspirină la cohorte adecvate). În ansamblu, integrarea progreselor terapeutice cu monitorizarea riguroasă a pacientului permite maximizarea eficacității și reducerea toxicității, cu prelungirea supraviețuirii și menținerea calității vieții [16].



CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiu 1. Evaluarea descriptivă și disproportională a rapoartelor din baza de date EudraVigilance privind cardiotoxicitatea indusă de capecitabină

Scop și obiective

Scopul acestui studiu este de a evalua profilul de siguranță cardiovasculară al CAP, pe baza datelor de farmacovigilență din baza EV, utilizate în tratamentul CRC, prin analiza descriptivă și de disproportionalitate a reacțiilor adverse raportate.

Obiectivele acestui studiu sunt:

- identificarea și caracterizarea reacțiilor adverse cardiace asociate CAP în raport cu alte medicamente antitumorale utilizate în aceeași patologie;
- compararea frecvenței și tipologiei reacțiilor cardiace, incluzând infarctul miocardic, aritmiile, insuficiența cardiacă și cardiomiopatiile;
- analiza disproportionalității semnalelor raportate, cu scopul de a dezvolta protocoale clinice de monitorizare cardiovasculară și optimizarea managementului terapeutic la pacienții oncologici.

Cancerul colorectal se situează în topul celor mai frecvente zece neoplazii, reprezentând aproximativ 12% din totalul cazurilor oncologice diagnosticate anual la nivel global. Conform estimărilor GLOBOCAN 2022, au fost înregistrate aproape 20 de milioane de cazuri noi de cancer și 9,74 milioane de decese, ceea ce evidențiază povara semnificativă a acestei patologii. În Regatul Unit, incidența anuală a cancerului de colon este de circa 40.000 de cazuri. Etiologia este una multifactorială, incluzând factori de mediu (dietă bogată în carne roșie și procesată, aport scăzut de fibre, fumat, alcool), patologii asociate (obezitate, diabet, boli inflamatorii intestinale) și predispoziții genetice (sindrom Lynch, polipoză adenomatoasă familială).

Strategiile de prevenție și screening au avut un impact favorabil în țările cu sisteme medicale consolidate, reducând incidența și mortalitatea. În ceea ce privește tratamentul, până în anii '90, 5-fluorouracilul (5-FU) era opțiunea standard. Ulterior, paleta terapeutică s-a diversificat, incluzând agenți citotoxici (oxaliplatină, irinotecan), fluoropirimidine orale (capecitabină), terapii biologice (bevacizumab, panitumumab) și imunoterapii moderne (pembrolizumab, nivolumab). Introducerea agenților anti-angiogeni (aflibercept, regorafenib) a consolidat arsenalul terapeutic.

Capecitabina (CAP), un promedicament al 5-FU, este utilizată pe scară largă, inclusiv în scheme combinate precum CAPOX, FOLFOX sau FOLFIRI. Totuși, administrarea fluoropirimidinelor este asociată cu reacții adverse semnificative, dintre care toxicitatea cardiacă este una dintre cele mai severe. Manifestările cardiotoxicității includ angină pectorală, infarct miocardic, aritmii, insuficiență cardiacă și, în cazuri rare, moarte subită. Simptomele apar adesea în primele cicluri de tratament, chiar la 12–48 de ore după perfuzia cu 5-FU sau în primele zile de la administrarea CAP. Vasospasmul coronarian este considerat mecanismul fiziopatologic principal.

Analizele de farmacovigilență, precum cele din baza EudraVigilance (EV), constituie o resursă importantă pentru evaluarea siguranței terapiei oncologice. În EV, până în iulie 2024, au fost raportate aproape 38.000 de cazuri pentru CAP, comparabile cu cele pentru 5-FU, dar mai puține decât pentru bevacizumab și oxaliplatină. Majoritatea reacțiilor adverse raportate pentru CAP (peste 93%) au fost clasificate ca severe, iar distribuția lor a evidențiat preponderența tulburărilor cardiace și gastrointestinale.

Rezultatele arată că infarctul miocardic reprezintă cea mai frecvent raportată reacție adversă cardiacă asociată CAP, urmat de insuficiență cardiacă, aritmii și cardiomiopatii. Proporția evenimentelor fatale a fost relativ redusă pentru infarctul miocardic (circa 2%), dar semnificativ mai mare pentru aritmii și insuficiența cardiacă, unde aproape un sfert dintre cazuri au avut evoluție letală. Un element notabil este că reacțiile adverse la CAP sunt raportate mai frecvent la femei decât la bărbați, aspect care poate fi explicat prin diferențe farmacocinetice și farmacodinamice, dar și prin factori de raportare.

Analiza disproporționalității a confirmat că fluoropirimidinele (CAP și 5-FU) sunt asociate cu o probabilitate mai mare de raportare a evenimentelor cardiace severe comparativ cu alți agenți antitumorali (irinotecan, oxaliplatină, bevacizumab, panitumumab). De asemenea, CAP a prezentat un risc mai mare pentru cardiomiopatie, în timp ce 5-FU a fost mai frecvent asociat cu aritmii. Aceste diferențe sugerează posibile variații mecanistice între cele două fluoropirimidine.

Din perspectiva clinică, aceste constatări subliniază importanța monitorizării cardiace riguroase în timpul tratamentului cu CAP sau 5-FU, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular. Supravegherea include ECG, ecocardiografie, biomarkeri (troponine, BNP) și, la nevoie, angiografie coronariană. În caz de cardiotoxicitate acută, întreruperea imediată a tratamentului și colaborarea

multidisciplinară (inclusiv cardio-oncologie) sunt esențiale pentru reducerea mortalității.

Pe lângă monitorizare, farmacovigilența are un rol central în optimizarea siguranței pacienților. Prin analiza semnalelor de siguranță, actualizarea ghidurilor și dezvoltarea unor protocoale clinice, se poate îmbunătăți managementul reacțiilor adverse. Totuși, rapoartele spontane prezintă limitări inerente: subraportare, date incomplete, lipsa unor informații despre istoricul pacientului sau terapiile concomitente.

În concluzie, capecitabina rămâne un agent esențial în tratamentul cancerului colorectal, însă utilizarea sa implică riscul unor evenimente cardiovasculare severe. Evaluarea riguroasă a riscului, monitorizarea atentă și adaptarea protocolului terapeutic sunt măsuri indispensabile pentru reducerea impactului negativ asupra pacienților. Dezvoltarea cardio-oncologiei ca subspecialitate și integrarea instrumentelor moderne de farmacovigilență constituie piloni esențiali pentru personalizarea și siguranța tratamentelor oncologice moderne.

Studiu 2. Dovezi din lumea reală a rezistenței la medicamente și a ineficienței medicamentelor la bevacizumab și panitumumab din baza de date EudraVigilance

Scop și obiective

Scop: evaluarea riscului, a rezistenței și ineficiența tratamentului cu BEV și PAN, pe baza datelor reale din EudraVigilance, la pacienți cu cancer colorectal metastatic.

Obiectivele acestui studiu sunt:

- determinarea frecvenței RA raportate ca ineficiența/rezistență pentru PAN și BEV;
- realizarea unei analize de disproporționalitate referitoare la ineficiența/rezistența BEV/PAN comparativ cu alte terapii sistemice, țintite și imunoterapii utilizate în mCRC;
- interpretarea implicațiilor clinice pentru monitorizarea pacienților și personalizarea tratamentului.

Chimioterapia clasică, deși esențială în oncologie, are limitări importante precum indice terapeutic îngust, toxicitate majoră și risc crescut de rezistență la medicamente. Aceste neajunsuri au stimulat dezvoltarea terapiilor inovatoare – imunoterapii, terapii promedicament, anticorpi monoclonali și combinații cu agenți antiangiogenici – menite să crească eficacitatea și să reducă reacțiile adverse. În cancerul colorectal (CRC), mutațiile genei RAS au un rol central în alegerea tratamentului: pacienții cu RAS mutant primesc, de regulă, bevacizumab (BEV), iar cei cu RAS tip sălbatic beneficiază de panitumumab (PAN) sau cetuximab, asociate chimioterapiei.

Bevacizumab este un anticorp monoclonal anti-VEGF cu acțiune antiangiogenică, utilizat pe scară largă, însă rezistența adaptivă limitează eficacitatea pe termen lung. Mecanismele implică activarea unor căi alternative de semnalizare (FGF, PDGF, ANGPT2), remodelarea matricei extracelulare și inducerea hipoxiei, ceea ce favorizează progresia tumorală și metastazarea. De asemenea, hipoxia stimulează reprogramarea metabolică prin efectul Warburg și utilizarea acizilor grași sau glutaminei. Studii recente au identificat proteina CD5L

drept mediator important al rezistenței anti-VEGF, ceea ce deschide noi direcții terapeutice, precum utilizarea aptamerilor ARN sau a anticorpilor specifici.

Pe de altă parte, panitumumab, anticorp monoclonal anti-EGFR, este indicat exclusiv pacienților cu RAS de tip sălbatic. Deși inițial eficient, rezistența dobândită apare la majoritatea pacienților, prin mutații secundare în KRAS/NRAS, amplificarea MET sau HER2, transformarea epitelial-mezenchimală și influența micromediului tumoral (CAF, HGF). În plus, apariția mutațiilor detectabile prin biopsii lichide de ADN tumoral circulant (ctDNA) oferă o explicație pentru eșecul terapeutic și sugerează utilitatea monitorizării moleculare dinamice.

Datele de farmacovigilență din EudraVigilance confirmă incidența scăzută, dar relevantă clinic, a reacțiilor adverse legate de rezistență și ineficiență. Până în decembrie 2024 au fost raportate aproape 60.000 de cazuri pentru BEV și peste 7.000 pentru PAN, cu o proporție mai mare de ineficacitate raportată la PAN (2,3% vs. 1,4% pentru BEV). Analiza de disproporționalitate a evidențiat o probabilitate mai mare de raportare a rezistenței la ambele medicamente comparativ cu alte terapii (de exemplu, imunoterapiile nivolumab și pembrolizumab), iar ineficiența PAN a fost mai frecvent raportată decât cea a BEV.

Interpretarea acestor rezultate sugerează diferențe mecanistice între cele două terapii: BEV este eficient inițial, dar vulnerabil la mecanisme adaptative ale angiogenezei, în timp ce PAN are un profil puternic condiționat genetic, fiind eficient doar la pacienți selectați molecular, însă susceptibil la mutații secundare. Implicațiile clinice subliniază necesitatea testării periodice a biomarkerilor (mutații RAS, niveluri VEGF), utilizării terapiilor combinate și monitorizării stricte a pacienților pentru detectarea precoce a ineficienței.

În concluzie, rezistența la terapiile țintite anti-VEGF și anti-EGFR reprezintă o provocare majoră în cancerul colorectal metastatic. Identificarea mecanismelor moleculare și utilizarea abordărilor combinate – antiangiogenice, imunoterapii și inhibitori multipli ai căilor de semnalizare – pot crește șansele de control al bolii. Farmacovigilența rămâne un instrument esențial pentru detectarea semnalelor de ineficiență și orientarea strategiilor clinice viitoare.

Studiul 3. Bevacizumab - Perspective din baza de date EudraVigilance privind evaluările profilului de siguranță al anticorpilor monoclonali utilizați ca tratament țintit pentru cancer

Scop și obiective

Scop: evaluarea profilului de siguranță al BEV în CRC prin analiză descriptivă și de disproporționalitate comparativ cu chimioterapia, terapia țintită și imunoterapia pe baza rapoartelor din EudraVigilance.

Obiectivele acestui studiu sunt:

- caracterizarea tipului, severității reacțiilor adverse și a distribuției pe clase MedDRA/SOC și demografie;
- compararea probabilității de raportare (ROR, CI 95%) pentru BEV față de terapia sistemică țintită și imunoterapie;
- identificarea implicațiilor clinice pentru monitorizarea pacienților și personalizarea tratamentului.

În ultimele două decenii, tratamentul cancerului colorectal (CRC) a cunoscut o evoluție semnificativă, supraviețuirea mediană a pacienților cu boală metastatică crescând la peste 30 de luni datorită terapilor multimodale. Dincolo de chimioterapie, agenții moleculari care vizează receptorii VEGF și EGFR au contribuit la prelungirea duratei de viață și la îmbunătățirea calității acesteia. Bevacizumab (BEV), un anticorp monoclonal anti-VEGF, este utilizat pe scară largă în tratamentul CRC, fiind deosebit de important la pacienții cu mutații RAS, unde administrarea în combinație cu chimioterapia crește sensibilitatea tumorală și eficiența terapiei.

Totuși, utilizarea extinsă a BEV a adus în atenție o serie de reacții adverse (RA). Printre cele mai frecvente se numără hipertensiunea arterială, evenimentele tromboembolice, proteinuria, întârzierile în vindecarea rănilor și complicațiile gastrointestinale. De asemenea, au fost raportate cazuri rare, dar severe, precum perforații intestinale, hemoragii pulmonare sau toxicități neurologice. Pe lângă BEV, și chimioterapia citostatică rămâne asociată cu reacții adverse variabile (hematologice, digestive, neurologice sau cardiace), în timp ce imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICI) a schimbat paradigma terapeutică, dar este eficientă doar la un subset restrâns de pacienți (cei cu instabilitate microsatelitară înaltă – MSI-H).

Metodologic, s-a realizat o analiză retrospectivă a rapoartelor individuale de siguranță (ICSR) depuse în EV până la 1 decembrie 2024. Datele au inclus variabile demografice (vârstă, sex), origine geografică și categoria raportorului (profesionist din sănătate sau pacient). Termenii utilizați pentru codificarea RA au fost organizați conform clasificării MedDRA pe 27 de clase de sisteme și organe (SOC). Analiza disproporționalității a fost efectuată conform recomandărilor EMA, utilizând ROR.

Rezultatele au arătat că până la finalul anului 2024 au fost raportate aproape 60.000 de cazuri asociate BEV. Majoritatea pacienților aparțineau categoriilor de vârstă 18–64 de ani (39,4%) și 65–85 de ani (34,1%). Ponderea femeilor a fost ușor mai mare (49,8% față de 41,7% bărbați), ceea ce reflectă și utilizarea BEV în cancere ginecologice sau de sân. Peste două treimi dintre raportări au provenit din afara Spațiului Economic European, iar aproape 94% au fost completate de profesioniști medicali, sugerând un grad ridicat de acuratețe.

Cele mai frecvent raportate categorii SOC pentru BEV au fost tulburările gastrointestinale (12,6%), tulburările generale și la locul de administrare (12,5%) și tulburările vasculare (6,8%). Analiza disproporționalității a indicat o probabilitate mai mare de raportare a reacțiilor vasculare, hematologice și oculare comparativ cu alte tratamente oncologice. Spre deosebire de chimioterapia sistemică, BEV a fost asociat cu o incidență mai redusă a toxicității hematologice, dar cu un risc mai mare pentru evenimente vasculare și oculare. Comparativ cu alți agenți țintiți (ex. panitumumab, regorafenib), BEV s-a remarcat prin frecvența crescută a tulburărilor cardiovasculare și infecțioase. În raport cu imunoterapia (pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab), BEV a avut un profil distinct, caracterizat de RA vasculare și oculare mai frecvente, dar mai puține toxicități imunologice.

Discuțiile asupra acestor rezultate subliniază faptul că alegerea regimului terapeutic trebuie adaptată în funcție de profilul pacientului. Pacienții vârstnici, cu comorbidități cardiovasculare sau gastrointestinale, prezintă un risc mai mare de complicații, necesitând monitorizare riguroasă. În mod particular, hipertensiunea și evenimentele tromboembolice sunt efecte secundare majore, raportate mai frecvent la pacienții peste 70 de ani. De asemenea, perforațiile gastrointestinale și hemoragiile pot apărea mai ales la pacienții cu istoric de chirurgie abdominală sau boli inflamatorii intestinale. Alte efecte notabile includ proteinuria și riscul de

sindrom nefrotic, precum și evenimente neurologice rare, cum este sindromul de encefalopatie reversibilă posterioară (PRES).

Pe baza acestor observații, managementul clinic al pacienților tratați cu BEV trebuie să includă: evaluarea și controlul tensiunii arteriale, monitorizarea proteinuriei și a funcției renale, supravegherea riscului tromboembolic și screeningul pentru complicații gastrointestinale și neurologice. În plus, utilizarea biomarkerilor inflamatori și a testelor imagistice poate contribui la detectarea precoce a reacțiilor adverse severe.

Concluzia generală este că BEV rămâne un agent esențial în tratamentul cancerului colorectal, aducând beneficii clare în supraviețuire și calitatea vieții, mai ales în combinație cu chimioterapia. Cu toate acestea, profilul său specific de siguranță impune monitorizare atentă și abordări terapeutice personalizate.

Comparativ cu alte terapii, BEV se distinge prin incidența crescută a reacțiilor vasculare și infecțioase, dar cu o toxicitate hematologică mai redusă.

Limitările studiului derivă din natura bazei de date EV, unde raportarea este voluntară și poate fi incompletă, neuniformă sau influențată de factori externi (diferențe geografice, percepția riscului). Analiza disproporționalității nu stabilește cauzalitatea, ci doar evidențiază asocieri semnificative, care trebuie validate prin studii clinice prospective.

În concluzie, farmacovigilența confirmă importanța monitorizării continue a pacienților tratați cu BEV și subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare pentru prevenirea și gestionarea reacțiilor adverse. Integrarea datelor de siguranță cu strategiile terapeutice personalizate va permite optimizarea tratamentului și reducerea riscurilor asociate.

Studiu 4. Evaluarea eficienței și siguranței tratamentului pacienților cu cancer de colon.

Scop și obiective

Scopul acestui studiu este de a evalua influența tratamentului oncologic și a unor parametri biologici asupra supraviețuirii pacienților diagnosticați cu cancer de colon, în vederea identificării factorilor asociați cu prognosticul și riscul de deces în practica clinică.

Obiectivele acestui studiu sunt:

- Analiza corelațiilor dintre parametri biologici la pacienții oncologici;
- Evaluarea supraviețuirii pacienților cu neoplasm de colon în funcție de tipul tratamentului oncologic administrat;
- Analiza evoluției în dinamică a hemoglobinei în funcție de tratamentul oncologic;
- Analiza evoluției trombocitelor în timp în funcție de tratament;
- Analiza evoluției leucocitelor în timp în funcție de tratament;
- Analiza evoluției bilirubinei în timp în funcție de tratament;
- Analiza evoluției creatininei în timp în funcție de tratament;
- Analiza evoluției neutrofilelor în timp în funcție de tratament;
- Analiza evoluției în timp a unor parametri biochimici valorilor TGO/AST în timp în funcție de tratament;

Cancerul colorectal reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate oncologică, iar prognosticul său depinde în mod fundamental de stadiul bolii la momentul diagnosticului. În stadiul IV, tratamentul are un rol predominant paliativ, orientat către prelungirea supraviețuirii, ameliorarea calității vieții și reducerea simptomatologiei. În practica actuală, regimurile terapeutice includ combinații de chimioterapice pe bază de fluoropirimidine, oxaliplatin și irinotecan, asociate frecvent cu terapii țintite (anticorpi monoclonali anti-VEGF sau anti-EGFR). Totuși, răspunsul la tratament este variabil și influențat de particularitățile biologice, starea generală și toleranța individuală a pacientului.

Un aspect de importanță majoră îl constituie monitorizarea parametrilor biologici hematologici și biochimici pe durata terapiei. Anemia, trombocitopenia, modificările nivelurilor transaminazelor, bilirubinei și creatininei pot afecta toleranța la tratament și pot conduce la întreruperi premature ale terapiei. Din această perspectivă, evaluarea

longitudinală a markerilor biologici oferă date utile atât pentru optimizarea terapiei personalizate, cât și pentru identificarea factorilor de prognostic în supraviețuirea pacienților cu neoplasm de colon avansat.

Lucrarea se bazează pe un studiu retrospectiv observațional, desfășurat la Centrul OncoHelp din Timișoara, pe un lot de 100 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal metastatic între 2022–2024. Pacienții au fost incluși pe baza confirmării histopatologice și a disponibilității datelor clinice și biologice. Analiza statistică a fost realizată utilizând metode robuste pentru date longitudinale (GLMM, Kaplan-Meier, test log-rank), cu prag de semnificație $p < 0,05$.

Lotul studiat a avut o vârstă medie de 64 de ani, predominant fiind bărbații (62%). Distribuția pacienților pe tipuri de tratament a arătat utilizarea frecventă a schemelor bazate pe 5-FU și bevacizumab, cu sau fără irinotecan/oxaliplatin. Supraviețuirea globală a fost de 12%, cu diferențe notabile între scheme: cele mai bune rezultate s-au înregistrat pentru tratamentele A și B, în timp ce schema F a fost asociată cu cele mai slabe curbe de supraviețuire.

Analiza parametrilor biologici a evidențiat corelații semnificative între hemoglobină și hematocrit, între leucocite și neutrofile, precum și între enzimele hepatice AST și ALT, confirmând relațiile fiziopatologice așteptate. Dinamic, hemoglobina a prezentat variații semnificative în funcție de tratament, tratamentele A și D fiind asociate cu valori mai bune comparativ cu schema F. În ceea ce privește trombocitele, tratamentul A a determinat scăderi semnificative, în timp ce schemele D și F au avut profiluri mai stabile. Leucocitele și neutrofilele au arătat diferențe între tratamente, tratamentul B fiind asociat cu valori crescute, sugerând o reacție inflamatorie sau imună mai accentuată.

Analiza biochimică a evidențiat că bilirubina totală a fost cea mai ridicată în cazul tratamentului E, sugerând un risc hepatic crescut, în timp ce tratamentul D s-a asociat cu valori mai reduse. Creatinina serică a indicat o posibilă încărcare renală mai mare sub tratamentele A și D, cu cel mai bun profil pentru tratamentul F. În ceea ce privește enzimele hepatice, AST a fost semnificativ crescut sub tratamentul D, sugerând hepatotoxicitate, în timp ce ALT nu a arătat variații semnificative între grupuri.

Rezultatele confirmă că tipul de tratament influențează atât supraviețuirea pacienților cu cancer colorectal avansat, cât și evoluția parametrilor biologici. Schemele A și B s-au asociat cu rate de supraviețuire superioare și profil hematologic mai favorabil, comparativ cu schema F, care a avut cel mai slab

prognostic. Analiza markerilor biologici sugerează că monitorizarea atentă și continuă a acestora este indispensabilă, întrucât modificările hematologice și biochimice pot oferi informații esențiale privind tolerabilitatea, siguranța și eficiența tratamentului.

În concluzie, studiul subliniază necesitatea unei abordări personalizate a pacientului oncologic, bazată pe integrarea datelor clinice și biologice, pentru a maximiza beneficiile terapeutice și a minimiza riscurile. Rezultatele pot contribui la îmbunătățirea protocoalelor de practică și la fundamentarea unor decizii terapeutice adaptate profilului individual al fiecărui pacient.

Teza de doctorat, aduce o contribuție importantă în domeniul oncologiei, punând un accent deosebit asupra optimizării terapiilor farmacologice utilizate la ora actuală în tratamentul CRC. Lucrarea de față evidențiază prin integrarea analizelor clinice, paraclinice, dar și de farmacovigilență necesitatea unei abordări personalizate, având scopul echilibrării eficacității terapeutice cu reducerea riscurilor RAM.

Studiile efectuate în cadrul acestei teze, sunt realizate cu date din lumea reală și anume din baza de date EudraVigilance și respectiv datele clinice și paraclinice de la Centrul de Oncologie Oncohelp Timișoara. Studiul oferă o perspectivă complexă asupra impactului CAP, BEV și PAN în tratamentul CRC.

Unul dintre obiectivele tezei a fost evaluarea cardiotoxicității induse de tratamentul cu CAP, o fluoropirimidină frecvent utilizată în tratamentul CRC. Analiza atât decriptivă a rapoartelor de caz din baza de date EudraVigilance, cât și cea de disproporționalitate, demonstrează o incidență semnificativă a reacțiilor adverse cardiovasculare, în special: IM, IC și cardiomiopatii. Comparativ cu 5-FU, în cazul CAP sunt raportate cu o frecvență mai mare RA, ceea ce sugerează un profil de risc cardiovascular important.

Aceste rezultate subliniază necesitatea monitorizării cardiace riguroase la pacienții tratați cu CAP, mai ales în contextul factorilor de risc preexistenți, cum ar fi vârsta înaintată sau comorbiditățile cardiovasculare.

Lucrarea studiază rezistența și ineficiența terapeutică asociate BEV și PAN, doi anticorpi monoclonali utilizați cu precădere în CRC metastatic. Analiza disproporționalității pentru rezistența la BEV și PAN a evidențiat că din punctul de vedere al raportării, aceste RA sunt foarte variate în funcție de profilul molecular al tumorii și localizarea acesteia, cum ar fi colon drept vs. colon stâng.

Aceste constatări sugerează că mutațiile în gene precum *KRAS*, *NRAS* sau *BRAF* pot influența răspunsul terapeutic, necesitând testarea moleculară extinsă înainte de inițierea tratamentului cu anticorpi anti-EGFR sau anti-VEGF, așa cum recomandă ghidurile ESMO și NCCN.

Studiul realizat din colectarea datelor din Centrul de Oncologie Oncohelp Timișoara, cuprinse între 2022 și 2024, a analizat retrospectiv caracteristicile demografice, stadiul bolii, liniile terapeutice și rezultatele paraclinice (hemoleucogramă și analize biochimice). Prin aceasta analiză sunt evidențiate

corelațiile semnificative între parametrii clinici și răspunsul terapeutic. Pacienții cu stadii avansate (stadiul IV) au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse severe, cum ar fi anemia sau trombocitopenia, observate în hemoleucogramă, ceea ce a influențat aderența la tratament.

Aceste date subliniază importanța monitorizării paraclinice regulate pentru ajustarea schemelor terapeutice și reducerea morbidității.

Rezultatele tezei aduce în prim plan implicații directe pentru practica clinică, dar și necesitatea datelor de farmacovigilență și integrarea evaluării clinice și moleculare. În cazul analizei cardiotoxicității induse de CAP, se sugerează implementarea unor protocoale de screening cardiovascular pre-tratament și în mod special pentru pacienții cu risc ridicat.

În ceea ce privește PAN și BEV identificarea mecanismelor de rezistență, cum ar fi amplificarea *HER2* sau mutațiile *PIK3CA*, poate ghida selecția terapiilor combinate, precum encorafenib-cetuximab pentru cazurile *BRAF*-mutate.

Teza propune mai multe direcții pentru cercetări ulterioare. În principal, nevoia de aprofundare a mecanismelor moleculare ale rezistenței în cazul PAN și BEV, cum ar fi rolul veziculelor extracelulare în imunosupresie, astfel putând facilita dezvoltarea unor terapii adjuvante. Un alt aspect important pune în evidență identificarea biomarkerilor predictivi pentru cardiotoxicitatea capecitabinei, cum ar fi nivelurile de DPD, ceea ce ar putea îmbunătăți siguranța tratamentului.

Această teză de doctorat reprezintă o contribuție esențială la optimizarea managementului terapeutic al CRC, punând în evidență riscurile asociate CAP, BEV și PAN.

Prin analizele detaliate din EudraVigilance și datele clinice de la Oncohelp Timișoara, lucrarea demonstrează că monitorizarea integrată a reacțiilor adverse și a rezistenței terapeutice poate îmbunătăți semnificativ siguranța și eficacitatea tratamentului.

Rezultatele obținute încurajează dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate, bazate pe profilul molecular al tumorii și pe particularitățile clinice ale pacientului, contribuind astfel la ameliorarea prognosticului și a calității vieții pacienților cu cancer de colon.

În final, extinderea studiilor retrospective pe cohorte mai mari și pe durate mai lungi de timp ar putea valida observațiile clinice din această lucrare.



ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII

Teza de doctorat intitulată „Evaluarea riscurilor asociate farmacoterapiei la pacienții cu cancer de colon” contribuie într-un mod semnificativ și original la cercetările actuale în domeniul oncologiei colorectale. Printr-o abordare a riscurilor asociate tratamentelor oncologice, având ca scop reducerea efectelor adverse și optimizarea tratamentului, prezenta lucrare are rolul de a sublinia importanța unei terapii personalizate.

Prezenta cercetare evidențiază o perspectivă multidimensională asupra eficienței și siguranței regiunilor terapeutice utilizate în CRC. Aceasta se fundamentează pe o analiză retrospectivă a datelor clinice, obținute în Centrul de Oncologie Oncohelp Timisoara în perioada 2022–2024 și pe o analiză complexă de farmacovigilență bazată pe date extrase din EudraVigilance.

Originalitatea studiului este demonstrată prin metodologia sa interdisciplinară și prin studiul detaliat pentru medicamentele specifice: CAP, BEV, PAN. Datele obținute sunt corelate cu literatura științifică de specialitate, dar și cu practica clinică.

În rândurile următoare sunt detaliate principalele aspecte de originalitate și contribuții inovative ale cercetării:

Abordarea integrată clinico-paraclinică și de farmacovigilență, ca elemente centrale și originale ale acestei teze; integrarea datelor clinice obținute din monitorizarea longitudinală a parametrilor biologici (ex. hemoleucograma, funcția hepatică și renală), cu analiza de disproporționalitate din baza de date EudraVigilance.

Aceasta abordare duală scoate în evidență evaluarea riscurilor asociate farmacoterapiei, combinând observații clinice directe cu date de farmacovigilență la nivel european.

Prezenta lucrare oferă o sinteză coroborativă în ceea ce privește efectele adverse hematologice și biochimice observate în practica clinică cu semnalele raportate la scară largă. Studiul contribuie astfel la o înțelegere mai profundă a profilului de siguranță a tratamentelor oncologice.

O altă perspectiva a cercetării studiază efectele adverse specifice și mai puțin explorate de literatura de specialitate : cardiotoxicitatea indusă de capecitabină și riscurile vasculare și renale asociate bevacizumabului. Astfel, cercetarea de față

aduce o contribuție esențială prin publicațiile în reviste de prestigiu precum Cancers (Q2, IF 4,4) și Pharmaceuticals (Q1, IF 4,8), care validează relevanța și noutatea rezultatelor.

Această afirmație este susținută de faptul ca regimurile terapeutice bazate pe 5-FU și bevacizumab în prelungirea supraviețuirii globale, combinate cu necesitatea unei supravegheri stricte a toxicităților, poate influența și informa deciziile terapeutice în CRC metastatic. În plus, limitările identificate, precum absența datelor moleculare (ex. mutații KRAS/NRAS, status MSI) și a evaluărilor calității vieții, deschid direcții noi pentru cercetare.

Propunerea unor studii prospective, multicentrice, care să integreze analize genetice și date despre calitatea vieții, reprezintă o contribuție inovativă, cu rolul de a ghida viitoarele investigații în oncologia colorectală.

Acest studiu încurajează nevoia implementării unor strategii personalizate de tratament și cunoașterea atentă a caracteristicilor pacientului, fapt care poate fi obținut doar printr-o abordare holistică de către o echipă multidisciplinară formată din medici oncologi, medici de anatomie patologică, geneticieni, farmacologi clinicieni, farmaciști și personal de laborator.



1. Stoffel, E.M.; Murphy, C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* **2020**, *158*, 341–353, doi:10.1053/j.gastro.2019.07.055.
2. Fabregas, J.C.; Ramnaraigh, B.; George, T.J. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022. *Clin. Colorectal Cancer* **2022**, *21*, 198–203, doi:10.1016/j.clcc.2022.05.006.
3. Weinberg, B.A.; Marshall, J.L.; Salem, M.E. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. **2017**, *31*, 381–389.
4. Gallois, C.; Shi, Q.; Meyers, J.P.; Iveson, T.; Alberts, S.R.; De Gramont, A.; Sobrero, A.F.; Haller, D.G.; Oki, E.; Shields, A.F.; et al. Prognostic Impact of Early Treatment Discontinuation and Early Oxaliplatin Discontinuation in Patients Treated with 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 11 Trials. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 11, doi:10.1200/JCO.2022.40.4\suppl.011.
5. Amin, M.B.; Greene, F.L.; Edge, S.B.; Compton, C.C.; Gershenwald, J.E.; Brookland, R.K.; Meyer, L.; Gress, D.M.; Byrd, D.R.; Winchester, D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. *CA. Cancer J. Clin.* **2017**, *67*, 93–99.
6. Siegel, R.L.; Wagle, N.S.; Cercek, A.; Smith, R.A.; Jemal, A. Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA. Cancer J. Clin.* **2023**, *73*, 233–254, doi:https://doi.org/10.3322/caac.21772.
7. Zhu, Y.; Li, X.; Yue, G.G.-L.; Lee, J.K.-M.; Gao, S.; Wang, M.; Wong, C.K.; Xiao, W.-L.; Lau, C.B.-S. Broussonflavonol F Exhibited Anti-Proliferative and Anti-Angiogenesis Effects in Colon Cancer via Modulation of the HER2-RAS-MEK-ERK Pathway. *Phytomedicine* **2024**, *135*, 156243, doi:10.1016/j.phymed.2024.156243.
8. Wang, H.; Wang, X.; Xu, L.; Zhang, J.; Cao, H. A Molecular Sub-Cluster of Colon Cancer Cells with Low VDR Expression Is Sensitive to Chemotherapy, BRAF Inhibitors and PI3K-MTOR Inhibitors Treatment. *Aging (Albany, NY)*. **2019**, *11*, 8587–8603, doi:10.18632/aging.102349.
9. Zhou, E.; Wang, L.; Santiago, C.N.; Nanavati, J.; Rifkin, S.; Spence, E.; Hyland, L.M.; Gills, J.J.; La Luna, L.; Kafonek, D.R.; et al. Adult-Attained Height and Colorectal Cancer Risk: A Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. biomarkers Prev. a Publ. Am. Assoc. Cancer Res. cosponsored by Am. Soc. Prev. Oncol.* **2022**, *31*, 783–792, doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0398.
10. Zhu, J.; Xu, Y.; Liu, S.; Qiao, L.; Sun, J.; Zhao, Q. MicroRNAs Associated With Colon Cancer: New Potential Prognostic Markers and Targets for Therapy. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 176, doi:10.3389/fbioe.2020.00176.
11. Seo, N.; Ryu, H.S.; Lee, M.; Jeon, S.K.; Chae, K.J.; Yoon, J.-K.; Han, K.S.; Lee, J.E.; Eo, J.S.; Yoon, Y.C.; et al. 2023 Korean Multidisciplinary Guidelines for Colon Cancer Management: Summary of Radiological Points. *Korean J. Radiol.* **2024**, *25*, 769–772.
12. Gupta, S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2022**, *36*, 393–414, doi:10.1016/j.hoc.2022.02.001.
13. Manne, A.; Tounkara, F.; Min, E.; Samuel, P.; Benson, K.; Noonan, A.M.; Mittra, A.; Hays, J.; Roychowdhury, S.; Malalur, P.; et al. Risk Factors Predicting Outcomes in Advanced Upper Gastrointestinal Cancers Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Gastroenterol. Res.* **2024**, *17*, 195–204, doi:10.14740/gr1768.
14. Tosi, F.; Sartore-Bianchi, A.; Lonardi, S.; Amatu, A.; Leone, F.; Ghezzi, S.; Martino, C.; Bencardino, K.; Bonazzina, E.; Bergamo, F.; et al. Long-Term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin. Colorectal Cancer* **2020**, *19*, 256–262.e2, doi:10.1016/j.clcc.2020.06.009.
15. Leufkens, A.M.; van den Bosch, M.A.A.J.; van Leeuwen, M.S.; Siersema, P.D. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography for Colon Cancer Staging: A Systematic Review. *Scand. J. Gastroenterol.* **2011**, *46*, 887–894, doi:10.3109/00365521.2011.574732.
16. Burn, J.; Bishop, D.T.; Mecklin, J.-P.; Macrae, F.; Möslin, G.; Olschwang, S.; Bisgaard, M.-L.; Ramesar, R.; Eccles, D.; Maher, E.R.; et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2567–2578, doi:10.1056/NEJMoa0801297.

LISTA FIGURILOR

Figura 1 - Raportul comparativ al RAM raportat pentru fiecare ICSR.

Figura 2 - Structura RAM după gravitate.

Figura 3a - Distribuția RAM în funcție de rezultat. RAM legate de (a)-infarct miocardic; (b) – aritmii.

Figura 3b - Distribuția RAM în funcție de rezultat. RAM legate de (c) – insuficiență cardiacă; (d) – cardiomiopatie.

Figura 4 – RAM legate de principalele PT cardiace utilizate pentru raportarea în EV.

Figura 5 - Analiza disproporționalității reacțiilor adverse produse de CAP și 5-FU și raportate în SOC „Tulburări cardiace”.

Figura 6 - Semnalele pentru RAM legate de infarctul miocardic produs de capecitabină și 5-fluorouracil.

Figura 7 - Semnalele în ADR legate de aritmiile produse de capecitabină și 5-fluorouracil.

Figura 8 - Semnalele în ADR legate de insuficiența cardiacă produsă de capecitabină și 5-fluorouracil.

Figura 9 - Semnalele în ADR legate de cardiomiopatia produsă de capecitabină și 5-fluorouracil.

Figura 10 - Media reacțiilor adverse raportate în fiecare ICSR.

Figura 11 - Distribuția reacțiilor adverse legate de ineficacitate și rezistență.

Figura 12 - Distribuția ADR-urilor legate de rezistență de către PT.

Figura 13 - Distribuția reacțiilor adverse legate de rezistență în funcție de rezultatul nefavorabil.

Figura 14 - Distribuția reacțiilor adverse legate de ineficacitate de către PT. BEV—bevacizumab.

Figura 15 - Distribuția reacțiilor adverse legate de ineficacitate în funcție de rezultatul nefavorabil.

Figura 16 - Analiza disproporționalității reacțiilor adverse legate de rezistența la bevacizumab.

Figura 17 - Analiza disproporționalității reacțiilor adverse legate de rezistența la panitumumab.

Figura 18 - Analiza disproporționalității reacțiilor adverse legate de ineficacitatea bevacizumabului.

Figura 19 - Analiza disproporționalității reacțiilor adverse legate de ineficacitatea panitumumabului.

Figura 20a - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie sistemică - CAP

Figura 20b - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie sistemică – 5-FU

Figura 20c - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie sistemică – OX

Figura 20d - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie sistemică – IRI

Figura 20e - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie sistemică – TFT

Figura 21a - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie țintită - PAN.

Figura 21b - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie țintită - REG.

Figura 21c - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie țintită - Afibercept.

Figura 21d - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie țintită - Adagrasib.

Figura 21e - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca terapie țintită - Sotorasib.

Figura 22a - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca imunoterapie - PEM.

Figura 22b - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca imunoterapie - NIV.

Figura 22c - Analiza disproporționalității în comparație cu medicamentele utilizate ca imunoterapie - Dorstarlimab.

Figura 23 - Repartiția pacienților după sex.

Figura 24 - Distribuția vârstei pacienților.

Figura 25 - Distribuția pacienților în funcție de tratamentul administrat la inițierea terapiei oncologice.

Figura 26 - Repartiția pacienților în funcție de sex și status (0 = viu, 1 = decedat).

Figura 27 – Matricea coeficienților Spearman între parametrii biologici analizați în rândul pacienților la inițierea terapiei oncologice (nr=100 pacienți).

Figura 28 – Curbele de supraviețuire Kaplan – Meier în funcție de tratamentul oncologic administrat.

Figura 29 - Compararea tratamentului în funcție de nivelul hemoglobiei; liniile roșii indică diferențe semnificative statistic între tratamente ($p < 0,05$); liniile albastre indică diferențe nesemnificative ($p > 0,05$).

Figura 30 - Compararea tratamentului în funcție de nivelul trombocitelor; liniile roșii indică diferențe semnificative statistic între tratamente ($p < 0,05$); liniile albastre indică diferențe nesemnificative ($p > 0,05$).

Figura 31 - Compararea tratamentului în funcție de nivelul leucocitelor ($p < 0,05$); liniile roșii indică diferențe semnificative statistic între tratamente; liniile albastre indică diferențe nesemnificative.

Figura 32 - Compararea tratamentului în funcție de nivelul neutrofilelor ($p < 0,05$); liniile roșii indică diferențe semnificative statistic între tratamente; liniile albastre indică diferențe nesemnificative.

Figura 33 - Compararea tratamentului în funcție de nivelul bilirubinei; liniile roșii indică diferențe semnificative statistic între tratamente ($p < 0,05$); liniile albastre indică diferențe nesemnificative ($p > 0,05$).

Figura 34 - Diferențe semnificative și nesemnificative între tratamente în funcție de valorile creatininei (analiză post-hoc).

Figura 35 - Analiza post hoc a contrastelor perechi între tratamente, în funcție de valorile estimate ale TGO/AST (U/L).

Figura 36 - Analiza post hoc a contrastelor perechi între tratamente, în funcție de valorile estimate ale TGP/ALT (U/L).

Tabel I - Corelarea TNM cu grupele de stadiu

Tabel II - Supraveghere post - rezecție

Tabel III – Tratamentul în funcție de stadiul bolii

Tabel IV a - Biomarkeri și selecția terapiei țintite

Tabel IV b – Recomandări sintetizate în funcție de biomarkeri

Tabel V – Dovezi din studiile clinice

Tabel Via - Terapia sistemică după progresia inițială în cancerul colorectal metastatic

Tabel VIb – Cancer colorectal metastatic HER2-amplificat – studii clinice

Tabel VII - Prevenția cancerului colorectal

Tabel VIII - PT utilizate pentru evaluarea cardiotoxicității.

Tabel IX - Caracteristicile înregistrărilor asociate cu capecitabină în EudraVigilance.

Tabel X - Distribuția reacțiilor adverse în funcție de SOC.

Tabel XI - PT utilizate pentru raportarea rezistenței și ineficienței.

Tabel XII - Caracteristicile generale ale ICSR raportate în baza de date EudraVigilance pentru bevacizumab.

Tabel XIII - Distribuția raportărilor cu reacții adverse observate pentru bevacizumab în funcție de SOC.

Tabel XIV – Distribuția pacienților cu CRC în funcție de tratamentul oncologic și statusul de supraviețuire.

Tabel XV – Comparațiile semnificative statistic între grupurile de tratament oncologic (test Long – Rank).

Tabel XVI – Testele Type III ale efectelor fixe în modelul liniar mixt aplicat asupra valorii hemoglobinei.

Tabel XVII – Estimările coeficienților modelului GLMM pentru hemoglobină, în funcție de tratament, timp și numărul de internări.

Tabel XVIII – Valori medii estimate ale hemoglobinei în funcție de tratament.

Tabel XIX - Testarea efectelor fixe asupra valorilor trombocitelor (GLMM – distribuție Gamma, funcție de legătură log).

Tabel XX - Estimările coeficienților modelului GLMM pentru PLT, în funcție de tratament, timp și numărul de internări.

Tabel XXI - Valori medii estimate ale trombocitelor în funcție de tratament.

Tabel XXII - Testarea efectelor fixe asupra valorilor leucocitelor (GLMM – distribuție Gamma, funcție de legătură log).

Tabel XXIII - Estimările coeficienților modelului GLMM pentru WBC, în funcție de tratament, timp și numărul de internări.

Tabel XXIV - Valori medii estimate ale leucocitelor în funcție de tratament.

Tabel XXV - Testarea efectelor fixe asupra valorilor neutrofilelor (GLMM – distribuție Gamma, funcție de legătură log).

Tabel XXVI - Estimările coeficienților modelului GLMM pentru neutrofile (distribuție Gamma, funcție logaritmică).

Tabel XXVII - Valori medii estimate ale neutrofilelor în funcție de tratament.

Tabel XXVIII- Testele Type III ale efectelor fixe în modelul liniar mixt aplicat asupra valorii bilirubinei.

Tabel XXIX - Estimările coeficienților modelului GLMM pentru bilirubină, în funcție de tratament, timp și numărul de internări.

Tabel XXX - Valori medii estimate ale bilirubinei în funcție de tratament.

Tabel XXXI - Semnificația statistică a efectelor principale și a interacțiunii (timp × tratament) în modelul GLMM cu distribuție Gamma aplicat valorilor creatininei serice.

Tabel XXXII - Estimările coeficienților din modelul GLMM pentru valorile creatininei serice (distribuție Gamma, funcție logaritmică).

Tabel XXXIII - Estimările valorilor medii ale creatininei serice în funcție de tratament și intervalele de încredere aferente.

Tabel XXXIV - Semnificația statistică a efectelor principale și a interacțiunii (timp × tratament) în modelul GLMM cu distribuție Gamma aplicat valorilor TGO / AST.

Tabel XXXV - Coeficienții modelului GLMM pentru analiza valorilor TGO/AST în funcție de tratament, timp și interacțiunea dintre acestea.

Tabel XXXVI - Valori medii estimate ale TGO/AST pentru fiecare tratament și intervalele de încredere asociate.

Tabel XXXVII - Analiza globală a varianței TGP în funcție de timp, tratament și interacțiune (Model GLMM, distribuție Gamma).

Tabel XXXVIII - Estimările coeficienților GLMM pentru evoluția valorilor TGP în timp și în funcție de tratament.

Tabel XXXIX - Valorile medii estimate ale TGP (ALT) pentru fiecare tratament, cu intervale de încredere 95% și erori standard.

