

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Privind activitatea de cercetare desfășurată în cadrul studiilor universitare de doctorat

Student-doctorand: BUDAU ALEXANDRA-GEORGIANA (căsătorită NIENHAUS)

Conducător de doctorat: CONF. UNIV. DR. HABIL. BERNAD ELENA

Domeniul de doctorat: Medicină

Titlul tezei de doctorat: „*Prognostic Factors and Risk Stratification in Women's Cancers: Insights from Endometrial and Breast Cancer Cohorts*”

Școala Doctorală: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, Facultatea de Medicină, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie

1. Motivarea cercetării

Alegerea temei de cercetare axate pe identificarea **factorilor prognostici și stratificarea riscului în cancerele feminine** (endometrial și mamar) a fost determinată de povara epidemiologică globală și complexitatea biologică a acestor malignități. Carcinomul endometrial a devenit cea mai frecventă malignitate ginecologică în țările dezvoltate, fiind strâns legat de epidemia de obezitate și de sindromul metabolic. În ciuda progreselor terapeutice, supraviețuirea pe termen lung a platouat în stadiile avansate, apărând o nevoie critică de a rafina modelele de stratificare clinică.

Cercetarea aduce o contribuție originală prin **analiza pe două axe corelate:**

1. **Invazia spațiului limfovascular (LVSI)** ca punte micromecanică esențială între arhitectura tumorală locală și diseminarea sistemică.
2. Evaluarea manifestărilor metastatice atipice (cum sunt **metastazele cutanate**) ca indicatori ai cineticii tumorale și ai interacțiunii gazdă-tumără.

Din punct de vedere practic, lucrarea evaluează implementarea clinică a tehnicilor chirurgicale moderne de de-escaladare (cartografierea **ganglionului sentinelă cu verde de indocianină - ICG**), oferind date din lumea reală privind fezabilitatea și cost-eficiența acestei metode în centrele regionale, cu scopul de a reduce morbiditatea postoperatorie (limfedemul) fără a compromite acuratețea stadializării oncologice.

2. Lista de lucrări care fac parte integrantă din teza de doctorat

Rezultatele obținute pe parcursul stagiului doctoral au fost diseminate prin publicarea a trei articole științifice originale în reviste indexate ISI (Web of Science) cu factor de impact:

- **Nienhaus Alexandra**, Rajakulendran R, Bernad E. *Cutaneous Metastasis of Endometrial Cancer and Long-Term Survival: A Scoping Review and Our Experience*. **Diagnostics**, 2023, 13(15):2603. ISSN 2075-4418.

- *Relevanță în teză:* Lucrare care fundamentează fundamentul teoretic și clinic al diseminării atipice din Partea Specială, Capitolul IV și VI.
- **Nienhaus Alexandra, Rajakulendran R, Bernad E.** *A 10-Year Retrospective Cohort Study of Endometrial Cancer Outcomes and Associations with Lymphovascular Invasion: A Single-Center Study from Germany.* **Diagnostics**, 2024, 14(15):1686. ISSN 2075-4418.
 - *Relevanță în teză:* Lucrare ce stă la baza studiului de cohortă pe 311 pacienți din Partea Specială, Capitolul III și VI.
- **Nienhaus Alexandra, Waning A, Rotering L, Bernad E.** *Comparison of Indocyanine Green Fluorescence and Technetium-99m for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer: A Retrospective Single-Center Study.* **Diagnostics**, 2026, 16(11):1743. ISSN 2075-4418.
 - *Relevanță în teză:* Lucrare chirurgicală metodologică ce fundamentează Studiul 3 din Partea Specială, Capitolul V.

3. Date despre evoluția cercetării, congrese și conferințe

Activitatea de cercetare s-a desfășurat în mod eșalonat între anii 2022 și 2026, parcurgând etape corelate metodologic:

- **Etapa I (Proiectarea și documentarea):** Documentare bibliografică extensivă privind epidemiologia cancerului endometrial și mamar, urmată de avizarea etică a protocoalelor de cercetare (Spitalul Bochum-Mitte și UMF „Victor Babeș” Timișoara).
- **Etapa II (Colectarea și analiza datelor de cohortă):** Extragerea datelor clinice retrograd pe o perioadă de 10 ani pentru cohorta de cancer endometrial (311 pacienți evaluabili), urmată de corelarea LVSI cu profilurile biologice (p53, MSI) și supraviețuirea liberă de progresie (PFS).
- **Etapa III (Chirurgie translațională și validare):** Implementarea și evaluarea protocolului dual-tracer (99mTc și ICG) în stadierea axilară pentru cancerul mamar (52 de paciente) și extinderea ulterioară pe o cohortă de 100 de pacienți exclusiv cu ICG, demonstrând o rată de detecție globală de 100% în utilizarea combinată.

Datele tezei au fost prezentate, analizate și validate prin recenzare academică riguroasă la nivel internațional (Peer-Review) în cadrul comitetelor editoriale ale revistei *Diagnostics* (MDPI) în anii 2023, 2024 și 2026, asigurându-se diseminarea către comunitatea științifică medicală globală.

4. Aprecierea conducătorului de doctorat în ceea ce privește datele științifice

„În calitate de conducător de doctorat, am monitorizat îndeaproape evoluția profesională a candidatei Alexandra Budau (Nienhaus) pe parcursul stagiului său la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara. Teza de doctorat elaborată se distinge printr-o înaltă rigoare metodologică, o abordare statistică corectă și avansată (curbe Kaplan-Meier, modele multivariabile Cox) și o perspectivă clinică profund integrativă.

Datele colectate din cohorta de cancer endometrial arată clar că prezența **LVSI dublează riscul de progresie a bolii (Hazard Ratio = 2.18)** și se asociază semnificativ cu mutațiile p53 și instabilitatea microsateliților (MSI), oferind medicului clinician un instrument puternic pentru individualizarea terapiei adjuvante. De asemenea, studiul translațional axat pe stadierea ganglionului sentinelă confirmă clinic că **tehnica bazată pe fluorescență cu ICG reprezintă o alternativă sigură, non-inferioară radioizotopilor (rată de detecție de 94.23% - 97%)**, aducând avantaje logistice majore și reduceri substanțiale de costuri (62.73 EUR vs. ~250 EUR per aplicație) pentru spitalele regionale fără secție de medicină nucleară.

Consider că volumul de date științifice originale acumulat este remarcabil, este validat integral prin publicații de prestigiu și îndeplinește absolut toate standardele calitative și etice necesare pentru susținerea publică și acordarea titlului de doctor în medicină.”

Data: 02.10.2026

Semnătura studentului-doctorand: Alexandra Budau



Semnătura conducătorului de doctorat: CONF. UNIV. DR. HABIL. BERNAD ELENA

