
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Perspective etice ale dezvoltării terapii personalizate în oncologie

Student Doctorand **Liliana Policiuc**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Ioana Neagoe**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Medicină personalizată	17
1.1. Definiția medicinei personalizate	17
1.2. Importanța medicinei personalizate	19
1.3. Provocări și bariere în medicina personalizată	19
2. Biobăncile	21
2.1. Clasificarea biobăncilor	21
2.2. Fluxul informațiilor cuprinse în biobănci	22
2.3. Standarde de acreditare a biobăncilor	23
2.4. Aplicațiile biobăncilor	23
3. Consimțământul informat	25
3.1. Cadru general	25
3.2. Tipuri de consimțământ	25
3.3. Avantajele și dezavantajele tipurilor de consimțământ	26
4. Colectarea datelor în cercetarea biomedicală	29
4.1. Colectarea datelor-noțiune	30
4.2. Tipuri de colectare a datelor	30
4.3. Utilitatea chestionarelor în studiile de medicină personalizată	31
4.4. Valoarea chestionarelor în cercetarea biomedicală	31
5. Anonimizarea datelor în studiile de cercetare/ medicale: Protejarea confidențialității și respectarea normelor etice	33
5.1. Anonimizare - concept	33
5.2. Necesitatea anonimizării	34
5.3. Metode de anonimizare a datelor	35
5.4. Pacientul și cercetarea biomedicală	36
5.5. Necesitatea și importanța implicării pacientului în decizia medicală	36
5.6. Drepturile pacienților?	37
5.7. Necesitatea unei legislații internaționale unificate	38
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	45
2.1. Categorii de subiecți intervievați	45
2.2. Metodologia generală abordată	46
3. Studiul 1 - Dezvoltarea și aplicarea unui chestionar care evaluează cunoștințele și înțelegerea medicinei personalizate precum și a biobăncilor	49

3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	50
3.3. Material și metodă	51
3.4. Rezultate	52
3.5. Discuții	71
3.6. Concluzii	74
4. Studiul 2 - Elaborarea unui formular de însoțire a probei recomandat pentru biobanca oncologică	75
4.1. Introducere	75
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
4.3. Material și metodă	77
4.4. Rezultate	78
4.5. Discuții	89
4.6. Concluzii	90
5. Studiul 3 - Analiza diferențelor de perspectivă privind statutul psiho-emoțional al pacienților oncologici	91
5.1. Introducere	91
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	92
5.3. Material și metodă	93
5.4. Rezultate	94
5.5. Discuții	96
5.6. Concluzii	98
6. Discuții generale	99
7. Concluzii generale	103
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	105
REFERINȚE	107
ANEXE	115

Cuvinte cheie: medicină personalizată, oncologie, biobănci, studii clinice, etică, chestionare

INTRODUCERE

Medicina personalizată și biobăncile reprezintă două aspecte fundamentale în cercetarea și gestionarea bolilor, cu un accent deosebit pe domeniul oncologiei, în contextul dezvoltării rapide a științei și tehnologiei. Tendințele la nivel global se remarcă prin eforturile de a dezvolta biobănci oncologice, cu scopul de a aduce beneficii semnificative în înțelegerea și tratarea individualizată a pacienților care suferă de această patologie complexă.

Obiectivul acestei teze are la bază **identificarea principalelor aspecte legate de dezvoltarea de biobănci oncologice în România prin aplicarea de chestionare comprehensive care să ofere aceste informații**. Astfel, s-a urmărit investigarea

nivelului de cunoaștere a noțiunilor de "biobancă" și "medicină personalizată" în rândul personalului specializat, dar și a celor care contribuie fundamental la constituirea acestor structuri – pacienții oncologici. De asemenea, s-a urmărit elaborarea unui formular de însoțire a probei dintr-o biobancă oncologică care să includă datele necesare, care să asigure maximizarea volumului de informație dintr-o probă biologică recoltată de la pacientul oncologic.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Odată cu apariția și dezvoltarea tehnologiilor de tip OMICS (genomică, transcriptomică, proteomică și metabolomică), noi strategii personalizate de diagnostic, și terapie au prins contur în managementul patologiei oncologice. Un număr ridicat de probe biologice ale pacienților oncologici sunt acum esențiale în dezvoltarea de terapii personalizate care să permită stratificarea pacienților în acord cu profilul lor genetic, factori de risc și afiliere demografică și care să înlocuiască conceptul de terapie standard cu unul adaptat fiecărui pacient. Una din patologii unde apare necesitatea dezvoltării medicinei personalizate este cancerul, o boală cu componentă genomică esențială. Heterogenitatea la nivel de tip și subtip histologic și molecular, fiecare pacient având propriile particularități poate limita răspunsul la terapie, mai ales în cazul depistării târzii. În ciuda progreselor privind diagnosticul și tratarea cancerului în ultimii 20 de ani, la nivel mondial aceasta boală reprezintă una din principalele cauze de mortalitate. Odată cu evoluția infrastructurii în domeniul cercetării și implicit a gradului de cunoaștere privind stadiile incipiente și evoluția cancerului, s-au dezvoltat și noi perspective terapeutice ce implică tratarea pacientului ca și individ unic, din punct de vedere molecular. Astfel, studiile actuale relevă un profil diferit al pacienților chiar și în cadrul aceleiași diagnostic malign, dar și subtip histologic, profil ce poate fi asociat de asemenea cu un răspuns terapeutic diferit. În concordanță cu această heterogenitate inter și intra-tumorală, s-a dezvoltat conceptul de medicină personalizată care să vină în sprijinul pacienților cu un tratament în funcție de istoricul familial și medical al acestora, statusul fiziologic/patologic, profilului imun și caracteristicile moleculare ale tumorilor.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Teza este împărțită în trei studii principale, iar obiectivele specifice sunt legate de identificarea principalelor aspecte legate de dezvoltarea de biobănci oncologice în România prin aplicarea de chestionare comprehensive care să ofere aceste informații. Pe de o parte, s-a urmărit investigarea și evaluarea nivelului de cunoaștere a conceptelor: "biobancă" și "medicină personalizată" în rândul personalului medical specializat (clinicieni și cercetători) dar și a celor care contribuie la constituirea acestor structuri – pacienții oncologici. Pe de altă parte, s-a urmărit elaborarea unui formular de însoțire a probei dintr-o biobancă oncologică care să includă datele necesare să asigure maximizarea volumului de informație dintr-o probă biologică recoltată de la pacientul oncologic.

Cele 3 studii au fost realizate cu ajutorul a două chestionare originale aplicate unui grup țintă format din 120 de persoane, aparținând la 3 categorii diferite dar implicate în acest proces: pacienți oncologici (n=40), cercetători care utilizează biobăncile (n=40) și clinicieni oncologici(n=40).

Studiul 1 Dezvoltarea și aplicarea unui chestionar care evaluează cunoștințele și înțelegerea medicinei personalizate precum și a biobăncilor

Cancerul rămâne o patologie cu incidență foarte ridicată și una din principalele cauze de deces și boli. Un aspect important în stabilirea bazei pentru cercetarea translatională profitabilă în domeniul cancerului este strâns legat de existența și disponibilitatea probelor biologice de calitate și a adnotărilor referitoare la datele clinice. Crearea unei biobănci oncologice depinde de colaborarea dintre pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății, pentru a acoperi toate activitățile și aspectele creării și susținerii unei biobănci. În încercarea de a crea și maximiza utilizarea probelor într-o biobancă, este esențial să existe proceduri consistente și date clinice pentru îmbunătățirea utilității biospecimenelor.

Primul studiu, pornește de la ipoteza că există variații în nivelul de cunoaștere și înțelegere a medicinei personalizate și a biobanking-ului în rândul clinicienilor oncologi, a cercetătorilor implicați în biobănci dar mai ales a pacienților oncologici. Pentru a testa această ipoteză, și a afla și gradul de cunoaștere a acestor noțiuni, precum și a elementelor componente și adiacente acestora, am dezvoltat un chestionar care acoperă concepte, elemente cheie și practici din aceste domenii. Acest chestionar l-am folosit ca un instrument de colectare a datelor în scopul obținerii de informații privind gradul de cunoaștere și înțelegere a subiecților în ceea ce privesc aceste noțiuni.

Chestionarul a cuprins 10 întrebări legate de biobănci, medicină personalizată și noțiuni conexe acestora. Din cele 10 întrebări, 6 au fost întrebări închise iar 4, au fost întrebări deschise.

Prima întrebare din chestionar a fost: „Anterior acestui studiu, ați auzit termenul de biobancă?”. Rezultatele ne arată că un procent de 77.5 % din subiecții intervievați sunt informați de termenul de biobancă, iar dintre aceștia, pacienții doar în proporție de 42.5%. A doua întrebare s-a referit la cunoașterea termenului de medicină personalizată, unde am avut un procent pozitiv de 86.6% din care pacienții doar 60 %. A urmat o întrebare legată de tipul instituției pentru care ar opta participanții pentru un studiu de cercetare. Rezultate relevă ca 43.33% ar opta pentru o instituție publică, 16.67% ar opta pentru o instituție publică și/sau privată. Restul de participanți au opțiuni diferite, fiecare într-un procent mai mic. Următorul aspect interviuat s-a referit la opinia participanților asupra nivelului de dezvoltare al biobăncilor din România unde 50% dintre respondenți cred că biobăncile din România nu au un înalt nivel de dezvoltare iar 27.5% dintre respondenți nu cunosc sau nu au o părere clară cu privire la nivelul de dezvoltare al biobăncilor. Următorul aspect interviuat s-a referit la opinia participanților la studiu, privind utilitatea biobăncilor în

dezvoltarea de noi metode terapeutice în oncologie unde 88.33% dintre respondenți cred că biobăncile sunt utile pentru dezvoltarea de noi metode terapeutice în oncologie și au răspuns da iar 5 % că nu știu. A urmat opinia participanților legată de posibilitatea păstrării probelor biologice în biobancă, contra-cost, pentru eventuale analize moleculare, în lipsa eficienței tratamentului oncologic standard. Rezultatele au fost: 78.33% dintre respondenți au răspuns da, 10 % -nu, iar restul au răspuns:nu stiu/ poate și că depinde de costuri. Următoarea întrebare a fost legată de opinia participanților privind piedicile majore în dezvoltarea biobăncilor în România, un procent de 40.83% consideră a fi resursele financiare, urmat de legislație / standardizare - 15%, nu știu - 15%, și în procente mai mici: infrastructura, lipsa informației, resursa umană, birocrăția, atitudinea/ reticența donatorilor, statul, comunicare deficitară între părțile implicate, dezinteres, lipsa de inițiativă, informarea corectă, educația și dificultatea găsirii controalelor (subiecți sănătoși). Penultima întrebare s-a referit la opinia participanților privind influențarea deciziei de participare la un studiu de cercetare datorită informațiilor care ar putea fi generate în urma unui studiu de medicină personalizată. Răspunsurile majoritare obținute a fost nu, în proporție de 60%, da - 27.5%, urmate de procente mai mici pentru nu stiu, depinde/posibil, mai bine să nu știu și nu cred. Ultima întrebare s-a referit la modalități de anonimizare a datelor asociate probelor biologice din biobancă. Aici răspunsurile au fost mai diversificate dar în esență 55.83 % au spus Codificare/cod unic/număr și 13.33 % au răspuns că nu știu.

Studiul prezent a contribuit la înțelegerea percepției respondenților cu privire la termeni și concepte legate de medicina modernă, indicând că pacienții sunt categoria cel mai puțin informată în acest sens. Această observație arată nevoia de informare a populației generale despre abordările actuale în medicina modernă, evidențiind beneficiile pentru pacienții diagnosticați cu boli complexe, în special cancerul.

Studiul 2 Elaborarea unui formular de însoțire a probei recomandat pentru biobanca oncologică

În acest studiu s-a pornit de la premisa că prin implicarea mai multor părți interesate, cum ar fi clinicienii, pacienții cu patologie oncologică și cercetătorii, în dezvoltarea chestionarului, vom obține o abordare mai completă și centrată pe pacient. Prin încorporarea perspectivelor acestor grupuri diferite, chestionarul poate acoperi o gamă largă de factori importanți pentru luarea deciziilor informate privind tratamentul, incluzând considerente medicale, preferințele pacienților și progresul în cercetare. Am luat în considerare și faptul că, prin implicarea pacienților în procesul de luare a deciziilor, chestionarul va facilita comunicarea, luarea deciziilor în comun și o abordare a tratamentului mai centrată pe pacient.

Prezentul studiu a cuprins un chestionar format din 7 părți: Informații de bază și generale; Informații legate de stilul de viață; Informații privind starea emoțională; Informații despre pacient; Antecedente familiale; Informații despre tumoră; Accept pentru participare la studiu curent, studii viitoare similare, studii viitoare generice,

introducere într-o bază de date. Prin aplicarea unui chestionar la un total de 120 de participanți care aparțineau la trei categorii cu roluri cheie în înființarea, administrarea și funcționarea unei biobanci oncologice – clinicieni, cercetători științifici și pacienți oncologici și înregistrarea răspunsurilor acestora după completarea chestionarului a permis selectarea informațiilor care urmează să fie încorporate în setul de date clinice. Acest chestionar complex, ne-a ajutat în identificarea datelor clinice relevante și alte informații care să fie incluse într-un set de informații care însoțesc proba biologică, de inclus într-o biobancă. Pe baza acestor răspunsuri s-a făcut o propunere de formular pentru însoțire probe care să includă trei categorii de informații: date demografice -includ date despre sex, data nașterii și alte detalii privind zona de rezidență și nivelul de educație, informații generale-stil de viață, sunt incluse date legate de obiceiurile care le definesc stilul de viață (alimentare, consumul de cofeină/alcool/tutun, nivel de activitate fizică) și legate de indicele de masă corporală și date clinice, categorie care este la rândul ei subdivizată în 4 subcategorii – istoric pacient, istoric medical, istoric familial și medicație. Considerăm că acest set de date clinice recomandate ar asigura cunoștințe suficiente pentru a investiga particularitățile referitoare la profilul molecular al pacienților/tumorilor pentru a fi utilizate în continuare pentru a răspunde întrebărilor clinice comune în abordările medicinei translaționale într-un mod rapid și rentabil și pentru a extinde baza actuală de dovezi pentru îngrijire oncologică clinică eficientă.

Toate aceste investigații au fost efectuate pentru a stabili baza dezvoltării unei biobănci funcționale în conformitate cu recomandările europene privind protecția datelor și mijloacele de implicare și angajare a pacienților.

Studiul 3 Analiza diferențelor de perspectivă privind statutul psiho-emoțional al pacienților oncologici

Acest studiu a avut ca scop evaluarea relevanței componente emoționale a pacientului oncologic în rândul a trei categorii diferite de subiecți: pacienți, cercetători și clinicieni în formularul de însoțire a probei dintr-o biobancă. Fiecare categorie a oferit opiniile lor cu privire la întrebările legate de componenta emoțională a pacientului, modalitatea în care face față diferitelor aspecte ale bolii, suportul emoțional al familiei, gradul de speranță privind supraviețuirea, stima de sine în fața diagnosticului și impactul morții. Aceste componente au fost evaluate prin intermediul a șase întrebări specifice, pentru a descoperi importanța lor pentru grupurile intervievate. Rezultatele studiului arată o diferență semnificativă în ceea ce privește opinia pacientului și opinia specialiștilor, în legătură cu importanța segmentului emoțional în evaluarea profilului molecular al unui pacient prin intermediu biobanților. Analiza ne arată o diferență statistic semnificativă. Astfel, în cazul cercetătorilor, doar 72.08% au oferit răspunsuri afirmative iar pentru clinicieni, procentul de participanți ce au răspuns afirmativ la întrebări a fost și mai scăzut, ajungând la 62.08% ca medie generală. Contrar opiniei specialiștilor, pacienții au răspuns afirmativ în procent de 87.9%. Acest procent este și mai ridicat dacă luăm în

considerare primele patru întrebări unde se evidențiază o medie de 94.3% și excludem ultimele două întrebări ce fac referire la stima de sine și ideea morții. Astfel, evidențiem procentajul scăzut de răspunsuri afirmative din cadrul clinicienilor, în contrast cu cel crescut din cadrul pacienților. Având în vedere faptul că clinicienii și cercetătorii sunt mai familiarizați cu termene de medicina personalizată și biobană decât pacienții se explică faptul că profesioniștii din domeniul biomedical consideră irelevante majoritatea aspectelor componente emoționale în evaluarea profilului molecular a diferitelor probe biologice dintr-o biobană. Ținând cont de nivelul scăzut de cunoaștere a termenilor, o posibilă cauză a diferenței statistice semnificative, este înțelegerea incompletă a pacienților privind scopul dezvoltării biobanilor, dar și a influenței componente psihemoționale asupra profilului molecular al patologiei oncologice.

Pe de altă parte, analiza acestor rezultate a indicat o disponibilitate ridicată a grupului de pacienți oncologici de a oferi detalii/informații cu privire la starea psihemoțională. Procentul mare de răspunsuri afirmative pe de altă parte arată deschiderea acestora către comunicare și demonstrează că aceștia conștientizează importanța componenta emoțională și cel mai probabil ar fi dispuși să accepte ajutor profesionist în cazul în care acesta ar fi oferit.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu evidențiază diferențe semnificative între cele trei categorii de subiecți (pacienți, cercetători și clinicieni) în ceea ce privește aspectele emoționale și psihologice ale pacienților oncologici în raport cu boala lor. Această observație arată în mod clar că există o nevoie de informare a populației generale despre abordările actuale în medicina modernă, evidențiind beneficiile pentru pacienții diagnosticați cu boli complexe, în special cancerul. De asemenea, aceste constatări reprezintă o bază solidă pentru dezvoltarea unor intervenții și strategii personalizate, care să răspundă nevoilor și preocupărilor specifice ale pacienților, în vederea îmbunătățirii calității vieții și a rezultatelor clinice în domeniul oncologic. Prin înțelegerea mai profundă a perspectivelor și experiențelor diferitelor categorii implicate, se pot lua măsuri pentru a asigura sprijinul adecvat și adaptat nevoilor individuale, oferind un sprijin eficient și încurajând abordări personalizate în gestionarea bolii și îmbunătățirea bunăstării pacienților oncologici.

Concluzii generale și noutatea tezei

Cercetarea doctorală abordează percepția unor categorii de profesioniști și pacienți oncologici asupra conceptelor de medicină personalizată și biobană. Rezultatele subliniază lipsa de informare a pacienților în aceste domenii, evidențiind necesitatea unei educații și comunicări extinse. Studiul contribuie, de asemenea, la dezvoltarea unui set de date complexe recomandate pentru biobanile oncologice, cu scopul de a maximiza utilitatea probelor în cercetarea cancerului și de a facilita tratamente personalizate.

Rezultatele furnizează o bază pentru intervenții și strategii personalizate în gestionarea pacienților oncologici, având potențialul de a îmbunătăți calitatea vieții și

rezultatele clinice. Cercetarea aduce în prim-plan medicina personalizată și biobăncile în contextul medical românesc, oferind noi perspective și oportunități de progres în tratamentul afecțiunilor complexe, precum cancerul. Educația și comunicarea eficiente sunt esențiale pentru implementarea acestor concepte inovatoare în practica medicală din România.

Prin implicarea a 120 de participanți (40 clinicieni, 40 cercetători, 40 pacienți), studiul oferă o perspectivă comprehensivă și originală. Chestionarul utilizat în cercetare contribuie la evaluarea nivelului de cunoștințe și înțelegere a medicinei personalizate și biobankingului în rândul participanților. Datele obținute pot orienta eforturile de educație și comunicare, îmbunătățind gradul de informare și implicare a indivizilor în aceste domenii.

Pentru dezvoltarea biobăncilor în România, studiul propune un model de set de date clinice pentru mostrele incluse într-o biobancă oncologică. Acest set de date are scopul de a optimiza utilizarea probelor în cercetarea cancerului, furnizând informații esențiale pentru conexiuni clinice și identificarea tratamentelor personalizate. Implicarea pacienților în deciziile privind sănătatea lor și participarea activă în studiile clinice sunt promovate prin informare și educație.

Prin investigarea percepțiilor și experiențelor diferitelor categorii implicate, cercetarea oferă perspective valoroase pentru asigurarea unui sprijin adecvat și adaptat la nevoile individuale ale pacienților. Acest demers poate contribui la promovarea abordărilor personalizate în gestionarea bolilor și la îmbunătățirea experienței pacienților în sistemul medical românesc.

REFERINȚE SELECTIVE

1. Kinkorova, J., Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. EPMAJ, 2015. 7(1): p. 4.
2. Zheng, Y., Study Design Considerations for Cancer Biomarker Discoveries. J Appl Lab Med, 2018. 3(2): p. 282-289
3. Pepe, M.S., C.I. Li, and Z. Feng, Improving the quality of biomarker discovery research: the right samples and enough of them. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(6): p. 944-50
4. Policiuc, L., et al., Current aspects in biobanking for personalised oncology investigations and treatments. Medicine and Pharmacy Reports, 2023. 96(3): p. 235-245.
5. Sanderson-November, M., et al., Biorepository best practices for research and clinical investigations. Contemp Clin Trials, 2022. 116: p. 106572
6. World Medical, A., World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA, 2013. 310(20): p. 2191-4
7. Majchrowska, A., et al., Social differentiation of the perception and human tissues donation for research purposes. Front Genet, 2022. 13: p. 989252
8. Wiertz, S. and J. Boldt, Evaluating models of consent in changing health research environments. Med Health Care Philos, 2022. 25(2): p. 269-280
9. Mouton Dorey, C., H. Baumann, and N. Biller-Andorno, Patient data and patient rights: Swiss healthcare stakeholders' ethical awareness regarding large patient data sets - a qualitative study. BMC Med Ethics, 2018.19(1): p. 20
10. Rothstein, M.A. and B.M. Knoppers, INTRODUCTION: Harmonizing Privacy Laws to Enable International Biobank Research. J Law Med Ethics, 2015. 43(4): p. 673-4
11. Simon, C.M., et al., Active choice but not too active: public perspectives on biobank consent models. Genet Med, 2011. 13(9): p. 821-31
12. Klaassen, Z., et al., The impact of psychiatric utilisation prior to cancer diagnosis on survival of solid organ malignancies. Br J Cancer, 2019. 120(8): p. 840-847

PHD THESIS SUMMARY

Ethical perspectives on the development of personalised therapy in oncology

PhD student **Liliana Policiuc**

Ph D Advisor Prof.dr. **Ioana Neagoe**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENT

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Personalized medicine	17
1.1. Definition of personalized medicine	17
1.2. Importance of personalized medicine	19
1.3. Challenges and pitfalls in personalized medicine	19
2. Biobanks	21
2.1. Classification of biobanks	21
2.2. Personal data inflow in biobanking	22
2.3. Accreditation standards for biobanking	23
2.4. Applications of biobanks	23
3. Informed consent	25
3.1. Background	25
3.2. Types of informed consent	25
3.3. Advantages and disadvantages of informed consent	26
4. Colectarea datelor în cercetarea biomedicală	29
4.1. Definition of personal data	30
4.2. Approaches for personal data storage	30
4.3. Importance of inquiry forms for personalized medicine studies	31
4.4. Benefits of inquiry forms in biomedical research	31
5. Data anonymization in research/medical studies: Protecting patient's confidentiality and addressing ethical concerns	33
5.1. Data anonymization - background	33
5.2. The necessity of data anonymization	34
5.3. Methods for data anonymization	35
5.4. The patient and biomedical research	36
5.5. The necessity and importance of patient's involvement in medical research	36
5.6. Patient's rights?	37
5.7. The necessity of having a consensus legislation for data anonymization	38
PERSONAL CONTRIBUTION	41
1. Study design and objectives	43
2. General methods	45
2.1. Categories of interviewed subjects	45
2.2. Methodology approach	46
3. Study 1 - Drafting and use of a quiz that evaluates the knowledge and understanding of personalized medicine and biobanking	49

3.1 Introduction	49
3.2. Study design and objectives	50
3.3. Material and methods	51
3.4. Results	52
3.5. Discussion	71
3.6. Conclusions	74
4. Study 2 – Elaborating a clinical sample accompanying form for oncology biobanking	75
4.1 Introduction	75
4.2. Study design and objectives	76
4.3. Material and methods	77
4.4. Results	78
4.5. Discussion	89
4.6. Conclusions	90
5. Studiul 3 - Analiza diferențelor de perspectivă privind statutul psiho-emoțional al pacienților oncologici	91
5.1. Introduction	91
5.2. Study design and objectives	92
5.3. Material and methods	93
5.4. Results	94
5.5. Discussion	96
5.6. Conclusions	98
6. General discussion	99
7. General conclusions	103
8. Originality and innovations of the thesis	105
REFERENCES	107
APPENDIX	115

Key words: personalized medicine, oncology, biobanks, clinical trials, ethics, questionnaires

INTRODUCTION

Personalised medicine and biobanks are two fundamental issues in disease research and management, focusing on oncology in the context of rapidly developing science and technology. Global trends are notable for efforts to develop oncology biobanks to bring significant benefits in understanding and treating patients suffering from this complex pathology individually.

The objective of this thesis is based on the identification of the main issues related to the development of cancer biobanks in Romania through the application of comprehensive questionnaires to provide this information. Thus, the aim was to

investigate the level of knowledge of the notions of "biobank" and "personalized medicine" among the specialized staff and those who contribute fundamentally to the constitution of these structures - oncology patients. The aim was also to develop a form to accompany the sample from an oncology biobank, including the necessary data to ensure that the volume of information in a biological sample taken from an oncology patient is maximized.

CURRENT OF STATE OF KNOWLEDGE

With the emergence and development of OMICS technologies (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics), new personalized strategies for diagnosis and therapy have emerged for the management of oncological diseases. Many biological samples of cancer patients are now essential for the development of personalized therapies that allow the stratification of patients according to their genetic profile, risk factors and demographic affiliation, and to replace the concept of standard therapy with one adapted to each patient. Among the pathologies where the need for the development of personalized medicine arises is cancer, a disease with an essential genomic component. The heterogeneity at the level of histological and molecular type and subtype, with each patient having its own particularities can limit the response to therapy, especially in the case of late detection. Despite advances in the diagnosis and treatment of cancer in the last 20 years, worldwide this disease represents one of the main causes of mortality. Along with the evolution of the infrastructure in the field of research and inherently the degree of knowledge regarding the early stages and the evolution of cancer, new therapeutic perspectives have also been developed that involve treating the patient as a unique individual, from a molecular point of view. Thus, current studies reveal a different profile of patients even within the same malignant diagnosis, but also histological subtype, a profile that can also be associated with a different therapeutic response. In accordance with this inter- and intra-tumoral heterogeneity, the concept of personalized medicine has been developed to support patients with a treatment according to their family and medical history, physiological/pathological status, immune profile, and molecular characteristics of tumors.

PERSONAL CONTRIBUTION

The thesis is divided into three main studies, and the specific objectives are to identify the main issues related to the development of cancer biobanks in Romania by applying comprehensive questionnaires to provide this information. On the one hand, the aim was to investigate and evaluate the level of knowledge of the concepts: "biobank" and "personalized medicine" among specialized medical staff (clinicians and researchers) but also among those who contribute to the constitution of these structures - oncology patients. On the other hand, the aim was to develop a form to accompany the sample from an oncology biobank, including the necessary data to

ensure that the volume of information in a biological sample taken from an oncology patient is maximized.

The 3 studies were carried out using two original questionnaires applied to a target group of 120 participants belonging to 3 different categories but involved in the process: cancer patients (n=40), researchers using biobanks (n=40) and cancer clinicians (n=40).

Study 1 Development and application of a questionnaire assessing knowledge and understanding of personalized medicine and biobanking.

Cancer remains a very high-incidence disease and a leading cause of death and disease, with 18.1 million new cancer cases registered worldwide in 2020 [8]. An important issue in establishing the basis for profitable translational cancer research is closely related to the availability and availability of quality biological evidence and clinical data annotation. Creating an oncology biobank depends on collaboration between patients and health professionals (clinicians and research scientists) to cover all activities and aspects of creating and sustaining a biobank. In attempting to create and maximize the use of samples in a biobank, it is essential to have consistent procedures and clinical data to improve the utility of biospecimens [133].

The first study starts from the hypothesis that there are variations in the level of knowledge and understanding of personalized medicine and biobanking among oncology clinicians, researchers involved in biobanking, but especially oncology patients. To test this hypothesis, and to find out the degree of knowledge of these notions, as well as their parts and neighboring elements, I developed a questionnaire covering concepts, key elements, and practices in these fields. I used this questionnaire as a data collection tool to obtain information on the degree of knowledge and understanding of the subjects regarding these notions.

The questionnaire included 10 questions related to biobanks, personalized medicine, and related notions. Out of the 10 questions, 6 were closed questions and 4 were open questions.

The first question in the questionnaire was: "Prior to this study, had you heard of the term biobank?". The results show us that a percentage of 77.5% of the subjects interviewed are aware of the term biobank, with 42.5% being represented by the patients. The second question referred to the knowledge of the term personalized medicine, where 86.6% responded positively, of which patients were represented by 60%. This was followed by a question related to the type of institution for which the participants would opt for a research study. Results reveal that 43.33% would opt for a public institution, 16.67% would opt for a public and/or private institution. The rest of the participants have different options, each in a smaller percentage. The next point interviewed referred to the participants' opinion on the level of development of biobanks in Romania, where 50% of respondents believe that biobanks in Romania do not have a high level of development and 27.5% of respondents do not know or do not

have a clear opinion regarding the level of development of biobanks. The next aspect interviewed referred to the participants' opinion in a study, regarding the usefulness of biobanks in the development of new therapeutic methods in oncology, where 88.33% of respondents believe that biobanks are useful for the development of new therapeutic methods in oncology and answered yes, while 5% do not know. It was followed by the participants' opinion related to the possibility of keeping the biological samples in the biobank, for a fee, for possible molecular analyses, in the absence of the efficiency of the standard oncological treatment. The results were: 78.33% of the respondents answered yes, 10% - no, and the rest answered: I don't know/maybe it depends on the costs. The next question was related to the participants' opinion regarding the major obstacles in the development of biobanks in Romania. A percentage of 40.83% considers to be financial-related, followed by legislation / standardization - 15%, I don't know - 15%, and in smaller percentages: infrastructure, lack of information, human resources, bureaucracy, attitude/reluctance of donors, the state, poor communication between the parties involved, disinterest, lack of initiative, correct information, education and difficulty finding controls (healthy subjects). Among the last two questions, one referred to the participants' opinion regarding conditioning of the decision to participate in a research study due to the information that could be generated from a personalized medicine study. The majority answers obtained were no, in proportion to 60%, yes - 27.5%, followed by smaller percentages for "I don't know, it depends/possible, it's better not to know and I don't think". The last question referred to ways of data anonymizing associated with the biological samples in the biobank. Here the answers were more diverse but essentially 55.83% said Encoding/unique code/number and 13.33% answered that they don't know.

The present study contributed to the understanding of respondents' perception of terms and concepts related to modern medicine, indicating that patients are the least informed category. This observation shows the need to inform the general population about current approaches in modern medicine, highlighting the benefits for patients diagnosed with complex diseases, especially cancer.

Study 2 Development of a recommended sample accompanying form for the cancer biobanking.

In this study, it was assumed that by involving multiple stakeholders, such as clinicians, oncology patients, and researchers, in the development of the questionnaire, we would achieve a more comprehensive and patient-centered approach. By incorporating the perspectives of these different groups, the questionnaire can cover a wide range of factors important to making informed treatment decisions, including medical considerations, patient preferences and research progress. We also considered that by involving patients in the decision-making process, the questionnaire would facilitate communication, shared decision-making, and a more patient-centered approach to treatment.

The present study included a questionnaire consisting of 7 parts: Basic and general information; Lifestyle information; Emotional state information; Patient Information; Family history; Tumor information; I agree to participate in the study, similar future studies, generic future studies, entry into a database. By applying a questionnaire to a total of 120 participants who belonged to three categories with key roles in the establishment, administration and operation of an oncology biobank - clinicians, scientific researchers and oncology patients, and recording their answers after completing the questionnaire allowed the selection of information to be incorporated into the clinical data set. This complex questionnaire assisted us in identifying relevant clinical data and other information to be included in a set of information accompanying the biological sample in a biobank. Based on these answers, a proposal was made for a form that would include three types of information: demographic data - include data about gender, date of birth and other details regarding the area of residence and level of education, general information - lifestyle, data related to the habits that define their lifestyle (food, caffeine/alcohol/tobacco consumption, level of physical activity) and related to body mass index and clinical data are included, a category which is in turn subdivided into 4 subcategories – patient history, medical history, family history and medication. I believe that this recommended clinical dataset would provide valuable knowledge for investigating the particularities regarding the molecular profile of patients/tumors to be further used to answer common clinical questions in translational medicine approaches in a rapid and cost-effective manner, and to expand the current evidence base for effective clinical oncology care.

All these investigations were performed to establish the basis for the development of a functional biobank in accordance with European data protection recommendations and the means of patient involvement and engagement.

Study 3 Analysis of differences in perspectives on the psycho-emotional status of cancer patients

This study aimed to assess the relevance of the emotional status of the cancer patient among three different categories of subjects: cancer patients, researchers and clinicians in the accompanying the sample form to a biobank. Each category provided their views on questions related to the patient's emotional component, how they cope with different aspects of the disease, family emotional support, degree of hope for survival, self-esteem in the face of diagnosis and the impact of death. These components were assessed using six specific questions to reveal their importance to the interviewed groups. The study results show a significant difference between patients and researchers/clinicians' opinions regarding the importance of emotional status in assessing a patient's molecular profile through biobanking. The analysis shows a statistically significant difference. Thus, in the case of researchers, 72.08% gave affirmative answers, and for clinicians, the percentage of participants answering affirmatively to the questions was lower, reaching 62.08% as an overall average.

Contrary to the professionals' opinion, 87.9% of patients answered affirmative. This percentage is even higher if we consider the first four questions, where an average of 94.3% is revealed, and exclude the last two questions referring to self-esteem and the idea of death. Thus, we highlight the low percentage of affirmative answers among clinicians, in contrast to the high percentage among patients. Since clinicians and researchers are more familiar with personalized medicine and biobanks than patients, it can be explained that biomedical professionals consider the emotional component irrelevant in evaluating the molecular profile of different biological samples in a biobank. Given the low knowledge of the terms, a possible cause of the statistically significant difference is the incomplete understanding of patients regarding the purpose of biobank development and the influence of the psycho-emotional component on the molecular profile of oncological pathology. On the other hand, the analysis of these results indicated a high willingness of the cancer patient group to provide details/information about their psycho-emotional state. It shows that patients are aware of the importance of emotional status and would most likely be willing to accept professional help if offered.

The results obtained in this study show significant differences between the three categories of subjects (patients, researchers, and clinicians) regarding the emotional and psychological aspects of cancer patients in relation to their disease. This observation clearly shows a need to inform the general population about current approaches in modern medicine, highlighting the benefits for patients diagnosed with complex diseases, especially cancer. These findings also provide a solid basis for developing tailored interventions and strategies that address patients' specific needs and concerns to improve the quality of life and clinical outcomes in cancer. By gaining a deeper understanding of the perspectives and experiences of the different groups involved, steps can be taken to ensure appropriate support tailored to individual needs, providing effective support and encouraging personalised approaches to managing the disease and improving the well-being of cancer patients.

Overall conclusions and novelty of the thesis

The present PhD research addresses the perception of different categories of professionals and cancer patients on the concepts of personalized medicine and biobanking. The results highlight the lack of patient awareness in these areas, highlighting the need for broader education and communication. The study also contributes to developing a recommended comprehensive dataset for oncology biobanks to maximize the utility of evidence in cancer research and to facilitate personalized treatments.

The results provide a basis for tailored interventions and strategies in managing cancer patients, potentially improving quality of life and clinical outcomes. The research brings personalised medicine and biobanks to the forefront in the Romanian medical context, offering new perspectives and opportunities for progress in

treating complex conditions such as cancer. Effective education and communication are essential for implementing these innovative concepts in Romanian medical practice.

The study provides a comprehensive and original perspective by involving 120 participants (40 clinicians, 40 researchers, and 40 patients). The questionnaire used in the research contributes to assessing the level of knowledge and understanding of personalised medicine and biobanking among the participants. The data obtained can have an influence on education and outreach efforts, improving individuals' awareness and engagement.

For the development of biobanking in Romania, the study proposes a clinical dataset model for samples included in an oncology biobank. This dataset aims to optimize the use of samples in cancer research, providing essential information for clinical connections with molecular data, and identification of personalised treatments. Patient involvement in decisions about their health and active participation in clinical trials are promoted through information and education.

By investigating the perceptions and experiences of different stakeholders, the research provides valuable insights into providing appropriate support tailored to patients' individual needs. This approach can help to promote personalised approaches to disease management and improve patient experience in the Romanian healthcare system.

Selected references

1. Kinkorova, J., Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMAJ*, 2015. 7(1): p. 4.
2. Zheng, Y., Study Design Considerations for Cancer Biomarker Discoveries. *J Appl Lab Med*, 2018. 3(2): p. 282-289
3. Pepe, M.S., C.I. Li, and Z. Feng, Improving the quality of biomarker discovery research: the right samples and enough of them. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(6): p. 944-50
4. Policiuc, L., et al., Current aspects in biobanking for personalised oncology investigations and treatments. *Medicine and Pharmacy Reports*, 2023. 96(3): p. 235-245.
5. Sanderson-November, M., et al., Biorepository best practices for research and clinical investigations. *Contemp Clin Trials*, 2022. 116: p. 106572
6. World Medical, A., World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013. 310(20): p. 2191-4
7. Majchrowska, A., et al., Social differentiation of the perception and human tissues donation for research purposes. *Front Genet*, 2022. 13: p. 989252
8. Wiertz, S. and J. Boldt, Evaluating models of consent in changing health research environments. *Med Health Care Philos*, 2022. 25(2): p. 269-280
9. Mouton Dorey, C., H. Baumann, and N. Biller-Andorno, Patient data and patient rights: Swiss healthcare stakeholders' ethical awareness regarding large patient data sets - a qualitative study. *BMC Med Ethics*, 2018.19(1): p. 20
10. Rothstein, M.A. and B.M. Knoppers, INTRODUCTION: Harmonizing Privacy Laws to Enable International Biobank Research. *J Law Med Ethics*, 2015. 43(4): p. 673-4
11. Simon, C.M., et al., Active choice but not too active: public perspectives on biobank consent models. *Genet Med*, 2011. 13(9): p. 821-31
12. Klaassen, Z., et al., The impact of psychiatric utilisation prior to cancer diagnosis on survival of solid organ malignancies. *Br J Cancer*, 2019. 120(8): p. 840-847