

Antet Universitate

Școala Doctorala _____

**MODEL ORIENTATIV
MEMORIU ȘTIINȚIFIC
Privind teza de doctorat cu titlul**

„PHENOTYPIC AND MOLECULAR ASPECTS IN ATYPICAL NEVI AND MELANOMA”

Student doctorand: Jitian Cristina-Raluca

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Raica Marius

I. Motivarea cercetării

Melanomul cutanat este unul dintre cele mai agresive neoplasme, cu o incidență în continuă creștere. Tema tezei a fost aleasă cu scopul de a aprofunda aspectele fenotipice și genetice ale leziunilor melanocitare, cu accent pe diferențierea nevilor comuni, respectiv atipici de melanomul incipient și pe aplicabilitatea tehnicilor moderne de diagnostic (de exemplu, tehnica hibridizării fluorescente in situ (FISH)). Înțelegerea biologiei melanomului ar putea fi utilă în îmbunătățirea prognosticului pacientului și în dezvoltarea de noi metode de diagnostic și tratament. Rezultatele obținute contribuie la clarificarea rolului nevilor ca posibili precursori ai melanomului și la rafinarea criteriilor de diagnostic precoce.

Obiectivele acestei cercetări doctorale au fost:

- analiza aspectelor fenotipice și moleculare ale leziunilor melanocitare comune, atipice și maligne incluse în studii,
- compararea nevilor comuni/atipici și a melanomului în stadiu incipient utilizând metode dermatoscopice, histopatologice și moleculare,
- evaluarea utilității și a argumentelor pro și contra hibridizării fluorescente in situ (FISH) în distincția între nevi și melanom,
- înțelegerea modului de acțiune al melanomului și relația dintre nevi și melanom,
- revizuirea literaturii de specialitate cu privire la diverse subiecte despre melanom/nevi, atipici, de la micromediul tumoral, nevogeneză, până la melanomageneză.

II. Structura tezei de doctorat

Teza de doctorat este alcătuită dintr-o **parte introductivă**, o **parte generală** în care sunt prezentate informații teoretice despre tumorile melanocitare benigne și maligne (melanom), și o **parte specială** în care este prezentată cercetarea efectuată în cadrul acestei lucrări. Astfel, **partea specială** a tezei este structurată în patru studii principale: **Studiul 1: Mastocitele stimulează angiogeneza în fazele timpurii ale tumorilor - studiu multicentric. Studiul 2: Hibridizarea fluorescentă in situ (FISH) în diagnosticul melanomului – avantaje și dezavantaje.**

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

Studiul 3: Aspecte fenotipice ale tumorilor melanocitare. Metode standard de diagnostic în nevi și melanom (**Studiul 3.1:** Similaritățile dintre nevii atipici și melanom, **Studiul 3.2:** Utilitatea dermatoscopiei ca și metodă de diagnostic a tumorilor melanocitare). **Studiul 4:** Cauzele apariției melanomului. Nevogeneză versus melanomageneză.

În cadrul fiecărui studiu enumerat mai sus sunt detaliate scopul, obiectivele principale/secundare, metodele de cercetare, rezultatele obținute, și discuțiile. **Studiul 1** este alcătuit din cercetări standard și conține, de asemenea, o revizuire privind relația dintre micromediul tumoral și melanom. Următoarele două studii (**Studiul 2 și 3**) conțin, de asemenea, cercetări standard, demonstrând utilitatea tehnicilor de diagnostic standard și moderne în melanom, prezentând relația dintre nevi și melanom și testând diverși algoritmi dermatoscopici și tehnici de diagnostic (FISH). **Studiul 4** reprezintă o trecere în revistă a celor mai importante informații din literatura de specialitate privind cauzele melanomului. Referitor la **metodologia de cercetare**, accentul tezei a fost asupra tumorilor incluse în studiu, obținându-se rezultate relevante și similare cu cele întâlnite în literatura de specialitate. Spre finalul lucrării se pot observa **concluziile** și **contribuțiile personale** legate de acest studiu, **bibliografia**, și **anexele** în care sunt relevante articolele reieșite din rezultatele obținute în urma cercetării.

III. Contribuții științifice esențiale

Studiul a fost inițiat prin revizuirea amănunțită a literaturii de specialitate. Ulterior, au fost selectate și analizate tumorile eligibile pentru cercetare, permițând formularea de ipoteze de cercetare și statistice. Datele relevante au fost colectate și introduse într-o bază de date (Excel) pentru prelucrarea statistică.

Metodologia de cercetare a studiului:

- Selectarea tumorilor eligibile pentru cercetare – leziuni melanocitare benigne comune/atipice, respectiv melanoame.
- Analiza lotului studiat și clasificarea tumorilor melanocitare în funcție de fenotip/alte aspecte clinice/paraclinice (clinic, dermatoscopic, histopatologic, molecular).
- Identificarea relației dintre nevii comuni, atipici și melanom, precum și a relației de celularitate (micromediul tumoral/ TME) în inițierea/progresia melanomului, conform literaturii de specialitate.
- Studiul nevogenezei și al melanomogenezei – patogeniza nevilor, a melanomului și a factorilor cauzali ai acestora. Studiu privind dezvoltarea melanomului ("de novo"/pe nevi preexistenți).
- Identificarea anomaliilor genetice în anumite subgrupuri de pacienți cu nevi atipici și melanom, prin tehnici moleculare (hibridizare fluorescentă in situ (FISH)).
- Colectarea datelor obținute și introducerea lor într-o bază de date.
- Prelucrarea și verificarea statistică a datelor și compararea acestora cu cele din studiile naționale și internaționale.
- Redactarea formei finale a proiectului, prezentarea lucrării și propagarea informațiilor prin publicarea de articole în reviste ISI/BDI și la conferințe naționale și internaționale.

Teza și toate studiile sale se aliniază cu eforturile internaționale și naționale de îmbunătățire a diagnosticului și prognosticului pacienților cu melanom. Mai multe echipe de cercetare, inclusiv

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) – 2026 | EBA (UK) – 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018

de la UMF Timișoara, s-au concentrat pe utilizarea de diverse metode de diagnostic, cum este tehnica FISH, și au analizat aplicabilitatea acestora în practica clinică.

Cele mai importante contribuții personale sunt:

- Studiul principalilor factori cauzali ai apariției nevilor, respectiv a melanomului prin intermediul realizării unui review al celor mai recente articole științifice referitoare la acest subiect.
- Analiza relației dintre nevi și melanom, a nevogenezei, dar și a modului de debut și patogeneza a melanomului (debut de novo/spontan versus melanom pe nevi preexistenți).
- Studiul micromediului tumoral, al implicației celulelor și al angiogenezei în apariția și progresia melanomului, elemente extrem de importante în furnizarea de informații legate de biologia/patogeneza melanomului, ce pot fi utile în managementul acestui neoplasm. Review-ul despre micromediul tumoral al melanomului evidențiază importanța explorării rolului complex al TME cu scopul de a descoperi abordări terapeutice inovatoare în managementul melanomului.
- Analiza utilității principalelor metode standard de diagnostic – dermatoscopie, examen histopatologic, precum și identificarea de noi modalități de utilizare ale acestora, spre exemplu, utilitatea dermatoscopiei în estimarea grosimii tumorale, element adjuvant în alegerea marginilor de siguranță în vederea exciziei leziunilor melanocitare.
- Testarea utilității diferitelor algoritme dermatoscopice în diagnosticul melanomului, și anume – Chaos & Clues, 7-Point checklist, Pattern Analysis.
- Determinarea utilității tehnicii FISH în diagnosticul melanomului, dar și al nevilor atipici, cu identificarea principalelor anomalii cromozomiale de la nivelul ADN-ului tumoral, tehnica hibridizării fluorescente în situ nefiind utilizată la scară largă în România, la momentul actual, pentru stabilirea diagnosticului melanomului, această tehnică realizându-se în premieră la laboratorul privat în cadrul căreia s-a realizat studiul.

Importanța și actualitatea temei de cercetare constă în necesitatea de a îmbunătăți diagnosticul melanomului, în special prin tehnici noi precum FISH, care nu au fost utilizate pe scară largă în România. Rezultatele obținute contribuie la o mai bună înțelegere a patogenezei melanomului și pot ajuta la dezvoltarea unor protocoale de diagnostic îmbunătățite. Se dorește aprofundarea studiilor inițiate pentru a înțelege cauzele melanomului, pentru a determina noi tehnici de diagnostic, și pentru a descoperi utilitatea tehnicilor moleculare în diagnosticul melanomului.

Studiul a primit aprobarea Consiliului de Etică și a fost realizat cu acordul scris și informat al pacienților. Cercetarea a fost susținută de Comisia de Etică a Cercetării (avizul CECS nr. 28/23.09.2019 din 10.03.2022 rev 2024) și de Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu (aviz nr. 6001/ 9.03.2022), cu respectarea normelor deontologice, principiilor de cercetare și standardelor etice prezentate în Declarația de la Helsinki. Cercetarea s-a desfășurat în siguranță, fără riscuri pentru pacienți sau mediu.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timișoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

IV. Listă lucrări cu rezultate din teză

1. **Jitian Mihulecea CR**, Frățilă S, Rotaru M. *Clinical-dermoscopic similarities between atypical nevi and early stage melanoma*. Exp Ther Med. 2021 Aug;22(2):854. doi: 10.3892/etm.2021.10286. Epub 2021 Jun 9. PMID:34178127; PMCID: PMC8220634 – Factor de impact 2.4.
2. **Jitian Mihulecea CR**, Rotaru M. *Review: The Key Factors to Melanomagenesis*. Life (Basel). 2023 Jan 8;13(1):181. doi:10.3390/life13010181. PMID: 36676131; PMCID: PMC9866207 – Factor de impact 3.2.
3. **Jitian Mihulecea CR**, Iancu GM, Leventer M, Rotaru M. *The Many Roles of Dermoscopy in Melanoma Detection*. Life (Basel). 2023 Feb 9;13(2):477. doi: 10.3390/life13020477. PMID: 36836834; PMCID: PMC9964307 – Factor de impact 3.2.
4. **(Jitian) C.-R. Mihulecea**, A. R. Ceaușu, N. P. Gaje, M. Rotaru, M. Raica, Review: The tumor microenvironment of melanoma, Medicine in Evolution, 414-421, Vol. 30, No. 3 (2024): Volume XXX, No. 3/2024.
5. **Mihulecea (Jitian), C.R.**, Ceaușu, A.R., Gaje, N.P., Rotaru, M. & Raica, M. (2025), Fluorescence in Situ Hybridization in Melanoma Diagnosis: Pros and Cons. Experimental and Therapeutic Medicine, 29, 118. <https://doi.org/10.3892/etm.2025.12868> – Factor de impact 2.4.

Participări conferințe – prezentare rezultate teză

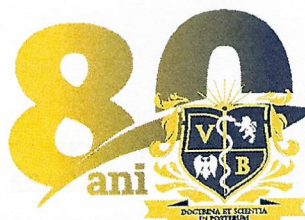
- **Zilele Universității de Medicină Victor Babeș Timișoara** – poster (prezentat oral) – sesiune științifică UMFVBT, 11 Dec. 2019 – Clinical Dermoscopic and Histopathologic features of atypical nevi – Cristina-Raluca Jitian.
- Jitian (căs. Mihulecea) C-R, Rotaru M, Nevi atipici vs melanom: aspecte clinice, dermatoscopice și histopatologice, **Zilele Dermatologiei la Sibiu, 5-7 martie 2020**, conferința națională cu participare internațională – prezentare orală.
- **Congresul Național de Dermatologie (online), 14-18. Oct. 2020** – POSTER - Nevi atipici vs. melanom – aspecte fenotipice și moleculare - Jitian (căs. Mihulecea) Cristina-Raluca (autor), Prof. Univ. Dr. Rotaru Maria.
- **Congresul Național de Dermatologie (online), 14-18 Oct. 2020** – prezentare orală - Provocări și dificultăți în evaluarea nevilor atipici și a melanomului incipient - Prof. Univ. Dr. Rotaru Maria, Jitian (căs. Mihulecea) Cristina-Raluca (co-autor, dar și prezentator al lucrării).
- **Zilele Dermatologiei la Sibiu 2021**, Update în diagnosticul melanomului, Jitian (căs. Mihulecea) Cristina-Raluca, Rotaru Maria
- **Congresul Național De Dermatologie, 2021, 11-17 oct**, Prezent și viitor în leziunile melanocitare atipice, Jitian (căs. Mihulecea) Cristina-Raluca, Rotaru Maria.

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timișoara, Cod 300041, Romania

Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

- Jitian (Mihulecea) Cristina Raluca, Rotaru Maria. **Zilele Dermatologiei la Sibiu – 6-8 Oct 2022:** Sinteza structurilor dermatoscopice din principalele tumori cutanate
- **Conferinta Zilele Dermatologiei la Sibiu – 28-30 Sept. 2023** - Prezentare orală 1. Mastocitele stimulează angiogeneza în fazele timpurii ale tumorilor melanice. Studiu multicentric - Ceașu Amalia Raluca, Mihulecea (Jitian) Cristina-Raluca, Gaje Nela Pușă, Dumitru Cristina Ștefania, Dumitrașcu Victor Cristian, Șandru Florica, Rotaru Maria, Raica Marius. 2. Prezentare orală -Tehnici moderne de diagnostic in melanom – Cristina-Raluca Mihulecea (Jitian), Rotaru Maria. 3. Prezentare - Nevogeneza vs. Melanomogeneza - Cristina-Raluca Mihulecea (Jitian), Rotaru Maria
- **Conferința de Morfologie, Craiova, 2024, 29.05-1.06., POSTER** – Lymphatic microvascular density and endothelial cell proliferation in malignant melanoma. Multicentre study. Ceausu AR, Mihulecea (Jitian) C, Sandru F, Dumitrascu VC, Rotaru M, Raica M.
- **Conferinta Zilele Dermatologiei la Sibiu 2024 30.10-01.11.** – prezentare online - Hibridizarea fluorescență in situ (FISH) în diagnosticul melanomului - Mihulecea Cristina, Rotaru Maria.
- **10th World Congress Of Melanoma, 15-17 aprilie 2021** – poster – Summarizing molecular and genetic testings benefits in melanoma and atypical nevi – Jitian (căs. Mihulecea) Cristina-Raluca (autor), Rotaru Maria.
- **18th EADO Congress 2022, 21-23 Aprilie** – Eruptive melanocytic nevi in BRAF inhibitors-treated patients – Rotaru Maria, Jitian (Mihulecea) Cristina-Raluca - poster.
- **31st EADV Congress – 7-10 Sept 2022, Milano** – A case of eruptive melanocytic nevi in a metastatic melanoma patient, Rotaru Maria, Jitian (Mihulecea) Cristina-Raluca - poster.
- **EADV Congress Berlin 11-14 Oct. 2023** – E-POSTER - Atypical nevi – precursors of melanoma or not?, Cristina-Raluca Mihulecea (Jitian), Rotaru Maria

V. Comentariu critic

Teza propune o abordare complexă și bine structurată asupra diferențierii dintre nevi atipici și melanom, integrând date clinice, dermatoscopice, histopatologice și moleculare. Un punct forte al lucrării îl constituie diversitatea metodologică și corelarea informațiilor din surse complementare. Totuși, structurarea tezei în patru studii distincte poate îngreuna perceperea unei narațiuni unitare, în ciuda coerenței interne a fiecărei secțiuni. De asemenea, studiul molecular prin tehnica FISH a fost realizat pe un eșantion restrâns, ceea ce limitează posibilitățile de extrapolare statistică. Această limitare a fost determinată în principal de factori logistici/de buget, având în vedere costurile ridicate, timpul îndelungat de prelucrare necesare testării FISH și accesul limitat la laboratoare specializate. Cu toate acestea, rezultatele obținute deschid perspective de cercetare promițătoare și confirmă potențialul real al metodelor moleculare în diagnosticul diferențial al melanomului.

VI. Concluzii

Melanomul este o formă agresivă de cancer cutanat ce se poate dezvolta spontan (de novo) sau printr-o progresie liniară de la nevi comuni, atipici, sub influența unor factori cheie cauzali. Diagnosticul precoce al melanomului are cea mai mare importanță pentru prognosticul pacienților și există o nevoie constantă de instrumente de diagnostic îmbunătățite. Conform studiului, dermatoscopia și examenul histopatologic sunt metodele standard cele mai importante în diagnosticul melanomului, fapt demonstrat de rezultatele obținute, însă foarte utilă s-a dovedit și tehnica FISH. Hibridizarea fluorescență in situ (FISH) este un instrument ce oferă informații cu

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) – 2026 | EBA (UK) – 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018

privire la duplicarea/amplificarea, ștergerea sau translocarea cromozomilor și poate fi utilizată în scopuri de diagnostic, prognostic, pentru prezicerea unui răspuns la o terapie sau pentru monitorizarea pacienților pentru a vedea dacă un tratament a avut succes. Pe baza studiului FISH efectuat, s-a constatat că această tehnică este o metodă valoroasă pentru a ajuta clinicianul să stabilească un diagnostic, dar ar fi de recomandat să fie utilizat ca tehnică complementară examenului histopatologic. Accentul studiului FISH a fost asupra anomaliilor cromozomale ce pot fi identificate în leziunile melanocitare și pe fiabilitatea hibridizării fluorescenței in situ în diagnosticul melanomului.

De asemenea, studiul a subliniat importanța micromediului tumoral, în special a mastocitelor, și efectul acestora asupra inițierii, progresiei și a metastazării melanomului, toate aceste aspecte fiind prezentate printr-o cercetare standard original și prin două articole tip review privind cele mai importante date din literatura de specialitate despre micromediul tumoral al melanomului și principalii factori cauzali ai acestuia (radiații UV, factori genetici, etc.). Înțelegerea interacțiunilor complexe dintre micromediul tumoral și melanom și impactul factorilor mutageni asupra progresiei melanomului este crucială pentru avansarea strategiilor terapeutice.

Direcții viitoare de cercetare – Se dorește aprofundarea studiului legat de cauzele apariției melanomului, analiza importanței tehnicilor moleculare în diagnosticul melanomului, și continuarea studierii tehnicii hibridizării fluorescențe in situ, cu scopul de a identifica noi informații legate de managementul melanomului pentru a aduce un beneficiu pacienților și pentru îmbunătățirea prognosticului acestora.

Data: 19.06.2025

Student doctorand: Jitian Cristina-Raluca

Semnătura:



Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Raica Marius

Semnătura:



Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ta Eftimie Murgu nr.2, Timisoara, Cod 300041, Romania
Tel: +40256204250, int 1422 E-mail: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

ARACIS - 2027 | IAAR (WFME, EQAR, ENQA) - 2026 | EBA (UK) - 2026
ISO 9001:2015 ISO 45001:2018