

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL II MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ
DISCIPLINA DE HISTOLOGIE**

MOACĂ RALUCA-MARIA



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**ASPECTE IMUNOHISTOCHIMICE CU IMPLICAȚII
DIAGNOSTICE ȘI PROGNOSTICE ÎN TUMORILE MALIGN
EPITELIALE ȘI MELANOCITARE ALE REGIUNII CAPULUI ȘI
GÂTULUI**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. HABIL. DR. ZARĂ FLAVIA

**Timișoara
2026**

I. Motivarea cercetării

Tumorile maligne ale regiunii capului și gâtului, de origine epitelială, primare și secundare, precum și cele de origine melanocitară dezvoltate primar la nivelul mucoasei sinusale, constituie o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și național, prin incidența în continuă creștere, precum și prin ratele ridicate de morbiditate și mortalitate.

În practica curentă a anatomopatologilor, realizarea unui diagnostic diferențial între diferitele tipuri histopatologice este adesea dificilă, în special în cazurile de neoplazii cu grad ridicat de heterogenitate morfologică și în cele slab diferențiate, situații în care criteriile microscopice clasice devin insuficiente pentru diagnostic histopatologic de certitudine. Pentru aceste cazuri, studiul imunohistochimic constituie un instrument indispensabil pentru stabilirea originii celulare și pentru orientarea diagnosticului.

De asemenea, constatarea că evoluția clinică a pacienților cu tumori de aceeași histogeneză și morfologie celulară este diferită, sugerează prezența unor variabile biologice semnificative, unele dintre ele putând fi identificate prin analiza expresiei unor markeri moleculari implicați în proliferarea celulară, angiogeneză, invazia tumorală și interacțiunea cu sistemul imun. Cunoașterea și înțelegerea acestor caracteristici tumorale prezintă implicații cu impact direct asupra prognosticului și răspunsului terapeutic al pacienților.

Un alt argument important pentru demararea și realizarea acestei cercetări doctorale, l-a constituit rolul tot mai bine conturat al microdomeniului imun tumoral în declanșarea, progresia și susținerea proliferării neoplazice. Evaluarea calitativă și cantitativă a infiltratului celular care intră în constituția microdomeniului imun peritumoral și intratumoral, corelată cu profilul imunohistochimic al tumorii, poate furniza informații prețioase despre comportamentul biologic al neoplaziei și poate indica posibili biomarkeri utili pentru selecția pacienților candidați la terapii imunomodulatoare personalizate.

Astfel, această teză doctorală contribuie la aprofundarea cunoașterii relației dintre profilul imunohistochimic tumoral și caracteristicile microdomeniului imun intratumoral și peritumoral, cu potențial impact în practica diagnostică și prognostică.

II. Structura tezei

Studiul se desfășoară pe două secțiuni principale:

Partea generală oferă contextul teoretic și conceptual privind tumorile maligne epiteliale și primare melanocitare, anatomia și histologia regiunii capului și gâtului, clasificarea tumorilor, aspectele histopatologice și imunohistochimice ale acestora, precum și analiza microdomeniului imun.

Partea specială prezintă materialele și metodele utilizate, inclusiv loturile de pacienți, tehnicile histologice și imunohistochimice, panelurile de markeri imunohistochimici, metodele de cuantificare și analiza statistică.

Rezultatele tezei cuprind trei capitole distincte care evidențiază caracteristicile histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor maligne epiteliale, un capitol dedicat carcinomului nazofaringian și unul, metastazelor carcinoame, iar al treilea capitol subliniind particularitățile melanomului mucos sinonazal. În fiecare capitol, aceste caracteristici sunt apoi corelate cu parametrii clinici.

Discuțiile interpretează aceste date în raport cu literatura de specialitate, subliniind relevanța acestora pentru diagnosticul diferențial și prognostic.

Concluziile tezei sunt enunțate pe fiecare capitol în parte, punând în evidență rolul semnificativ al microdomeniului imun tumoral și valoarea markerilor diagnostici și prognostici.

Contribuțiile originale includ identificarea unor modele de fenotipuri imunohistochimice cu elaborarea unui profil imunohistochimic integrat, care sprijină deciziile terapeutice personalizate și deschide noi direcții de cercetare în oncologie și imunopatologie. Integrarea datelor clinico-epidemiologice, morfologice și imunofenotipice oferă o perspectivă comprehensivă asupra biologiei tumorale, facilitând o înțelegere aprofundată a comportamentului tumorilor maligne din regiunea capului și gâtului și optimizând managementul clinic al pacienților.

III. Contribuții științifice esențiale

Complexitatea clinică și biologică a tumorilor maligne epiteliale și melanocitare din regiunea capului și gâtului, se reflectă în variabilitatea evoluției pacienților și în dificultățile diagnostice, mai ales în cazul tumorilor slab diferențiate sau al celor cu mare heterogenitate morfologică. În astfel de situații, criteriile microscopice convenționale nu oferă întotdeauna un diagnostic precis, ceea ce impune ca imunohistochimia să devină un instrument indispensabil pentru stabilirea originii celulare a tumorii, a situsului tumorii primare și pentru realizarea unui diagnostic diferențial corect.

Rolul imunohistochimiei depășește însă identificarea tipului celular. Expresia markerilor moleculari implicați în proliferarea celulară, angiogeneză, invazie tumorală și interacțiunea cu sistemul imun furnizează informații relevante pentru prognoză și poate ghida strategiile terapeutice personalizate. În acest context, analiza microdomeniului imun tumoral, complexul infiltrat celular alcătuit din limfocite T și B, macrofage, celule dendritice și alte componente ale sistemului imun, oferă perspective asupra interacțiunii tumoră-gazdă și asupra mecanismelor imunologice implicate în progresia neoplaziei. Corelarea calitativă și cantitativă a infiltratului imun cu profilul imunohistochimic al tumorii permite identificarea biomarkerilor cu valoare prognostică și terapeutică.

Concluziile formulate identifică existența unor caracteristici imunohistochimice distincte pentru tumorile epiteliale și melanocitare, care permit diferențierea tipurilor histopatologice, inclusiv în formele slab diferențiate. Expresia markerilor prognostici se demonstrează a varia în funcție de gradul de diferențiere și de parametrii clinici, în timp ce microdomeniul imun tumoral prezintă particularități imunologice specifice fiecărui tip de neoplazie. În plus, se realizează corelații între expresia markerilor tumoral și intensitatea infiltratului imun, evidențiind mecanisme de evadare imună și activitate imună antitumorală, ceea ce permite definirea unor modele imunofenotipice cu relevanță diagnostică și prognostică.

IV. Contribuții personale

Obiectivul general al tezei constă în evaluarea detaliată a profilului imunohistochimic al tumorilor maligne epiteliale, din regiunea capului și gâtului, primare și secundare, precum și a melanoamelor primare sinonazale, cu scop diagnostic și prognostic.

Obiectivele specifice urmăresc:

- determinarea expresiei markerilor diagnostici pentru diferențierea tipurilor tumorale;
- evaluarea markerilor cu valoare prognostică;
- corelarea acestora cu parametrii clinico-patologici;
- identificarea și cuantificarea componentelor microdomeniului imun tumoral;
- analiza distribuției celulelor infiltratului microdomeniului tumoral în funcție de tipul tumoral, gradul de diferențiere și stadiul bolii;
- integrarea acestor date pentru conturarea unor modele imunofenotipice relevante.

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

1. **Closca RM**, Nicoara A, Rakitovan M, Mot IC, Baderca F. Unpredictable metastasis in the head and neck region: a diagnostic immunohistochemical challenge. *Diagnostics*. 2023;13:3513. doi:10.3390/diagnostics13233513.
2. Marin MA, **Closca RM**, Marin A, Rakitovan M, Nicoara A, Poenaru M, Militaru M, Baderca F. Clinical, epidemiological, morphological, and immunohistochemical aspects of nasopharyngeal carcinoma—4-year retrospective study in the Western part of Romania. *Diagnostics*. 2024;14:722. doi:10.3390/diagnostics14070722 (autor corespondent).
3. Trandafir CM, **Closca RM**, Poenaru M, Sarau OS, Sarau CA, Rakitovan M, Baderca F, Sima LV. Morphological and immunohistochemical aspects with prognostic implications and therapeutic targets of primary sinonasal mucosal melanoma: a retrospective study. *Cancers*. 2024;16:2863. doi:10.3390/cancers16162863 (autor corespondent).

4. Barcan ID, **Closca RM**, Rakitovan M, Banta AM, Zara F, Dema SA, Virzob CRB, Horhat ID. A simultaneous presentation of nasopharyngeal carcinoma and latent cervical tuberculosis: insights into a complex case. *Diagnostics*. 2025;15:357. doi:10.3390/diagnostics15030357 (autor corespondent).

5. Pricop MO, Urechescu HC, Zară F, Camen A, Talpoș-Niculescu Ș, Cuzic Pricop A, **Cloșca RM**. Renal clear cell carcinoma with bilateral parotid and orbital metastases: case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2025;66(3). In press. doi:10.47162/RJME.66.3.y.

VI. Comentariu critic

Teza de doctorat realizată de Dr. Moacă Raluca-Maria se remarcă printr-o abordare integrativă și minuțioasă a unei teme de cercetare cu relevanță majoră în patologia tumorală malignă din regiunea capului și gâtului.

În cadrul acestei teze de doctorat, contribuțiile personale se concentrează asupra caracterizării detaliate a tumorilor epiteliale, primare și secundare din regiunea capului și gâtului, precum și a melanoamelor primare sinonazale, cu accent pe aspectele histopatologice particulare, ale profilului imunohistochimic și pe identificarea factorilor cu valoare diagnostică și prognostică. Cercetarea realizată a urmărit atât analiza sistematică a carcinomului nazofaringian, a metastazelor carcinoamatoase rare de la nivelul regiunii capului și gâtului, cât și a melanomului mucos sinonazal, oferind perspective noi asupra mecanismelor etiopatogenetice și asupra potențialelor direcții de tratament personalizat.

Teza demonstrează maturitate științifică evidentă din partea autoarei, reflectată prin:

- formularea unor ipoteze clare și relevante privind rolul markerilor imunohistochimici în diagnosticul și prognosticul tumorilor de la nivelul regiunii capului și gâtului;
- prezentarea coerentă și academică a rezultatelor și concluziilor;
- utilizarea unor metode moderne și validate de diagnosticare histopatologică;
- valorificarea critică și actuală a literaturii științifice internaționale de specialitate.

În plus, diseminarea rezultatelor prin publicații în reviste de specialitate conferă tezei vizibilitate științifică și relevanță internațională. Lucrarea este solid argumentată științific, metodologic bine fundamentată și cu un impact potențial semnificativ asupra practicii medicale. Teza îndeplinește toate criteriile pentru acordarea titlului de doctor în medicină, demonstrând pe deplin competențele academice, de cercetare și de sinteză ale autoarei.

VII. Concluzie

Referatul științific sintetizează o contribuție originală valoroasă în domeniul patologiei tumorale a regiunii capului și gâtului, demonstrând relevanța markerilor imunohistochimici atât în diagnosticul, cât și în prognosticul acestei patologii. Prin ansamblul analizelor efectuate și al rezultatelor obținute, această lucrare aduce contribuții semnificative la înțelegerea particularităților imunohistochimice ale tumorilor maligne epiteliale, primare și secundare, din regiunea capului și gâtului, și melanoamele primare sinonazale, oferind argumente solide pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice țintite și personalizate în aceste patologii.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Habil Flavia Zără

Semnătură



STUDENT DOCTORAND:

Dr. Moacă Raluca-Maria

Semnătură



Timișoara, 13 mai 2026.