



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

DEPARTAMENTUL IX – CHIRURGIE I

CLINICA ORL

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

pentru susținerea tezei de doctorat

**Corelații între profilurile de microARN circulant, evoluția clinică
și determinanții fenotipurilor de coping în cancerul laringian**

Student doctorand: **Huț Alexandru-Romulus**

Coordonator științific doctorat: **Balica Nicolae Constantin**

Școala Doctorală: UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA

Domeniu: Medicină

Scopul memoriului științific:

Prezentul memoriu științific are ca scop sintetizarea activității de cercetare desfășurate în cadrul tezei de doctorat și evidențierea contribuțiilor originale aduse în domeniul oncologiei ORL, cu accent asupra cancerului laringian. Documentul prezintă fundamentele științifice ale cercetării, obiectivele propuse, metodologia utilizată și principalele rezultate obținute, subliniind relevanța acestora pentru dezvoltarea unor strategii moderne de diagnostic, evaluare prognostică și management personalizat al pacienților.

Memoriul urmărește, totodată, să evidențieze contribuția personală la proiectarea și implementarea studiilor de cercetare, precum și valoarea științifică a rezultatelor obținute prin integrarea biomarkerilor moleculari de biopsie lichidă cu evaluarea caracteristicilor clinice și psihosociale ale pacienților cu carcinom scuamos laringian. Prin această abordare multidisciplinară, cercetarea contribuie la aprofundarea cunoștințelor privind heterogenitatea biologică și clinică a bolii și susține dezvoltarea unor modele de medicină personalizată orientate către optimizarea diagnosticului, tratamentului și calității vieții pacienților.

Facultatea de Medicină

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România

Tel: +40256220484; Fax: +40256220484

Email: decanat.mg@umft.ro

www.umft.ro



Contextul științific ,motivarea si obiectivele cercetării:

Cancerul laringian reprezintă una dintre cele mai importante provocări ale oncologiei moderne din sfera patologiei capului și gâtului, atât prin incidența și mortalitatea sa, cât și prin impactul profund asupra funcțiilor esențiale ale individului. Spre deosebire de alte localizări neoplazice, afectarea laringelui compromite simultan funcții fundamentale precum fonația, deglutiția și protecția căilor aeriene, generând consecințe medicale, funcționale și psihosociale deosebit de complexe. În pofida progreselor înregistrate în domeniul chirurgiei oncologice, radioterapiei, chimioterapiei și imunoterapiei, supraviețuirea pacienților cu carcinom scuamos laringian s-a îmbunătățit doar modest în ultimele decenii, ceea ce evidențiază necesitatea dezvoltării unor noi instrumente de diagnostic precoce, stratificare prognostică și individualizare terapeutică.

În prezent, medicina oncologică traversează o etapă de transformare profundă, caracterizată prin integrarea biomarkerilor moleculari, a tehnologiilor de biopsie lichidă și a modelelor de medicină personalizată în practica clinică. În acest context, microARN-urile circulante au atras un interes crescând datorită stabilității lor în fluidele biologice, rolului lor în reglarea expresiei genice și potențialului de a reflecta modificările moleculare caracteristice procesului tumoral. Identificarea unor biomarkeri minim invazivi capabili să contribuie la diagnosticul precoce, evaluarea agresivității bolii și monitorizarea răspunsului terapeutic reprezintă una dintre direcțiile majore ale cercetării actuale în oncologia ORL.

În paralel cu dezvoltarea medicinei moleculare, s-a conturat tot mai clar faptul că evoluția pacientului oncologic nu este determinată exclusiv de caracteristicile biologice ale tumorii. Factorii psihologici, comportamentali și sociali influențează în mod semnificativ complianța terapeutică, recuperarea funcțională, calitatea vieții și supraviețuirea pe termen lung. În cazul cancerului laringian, unde tratamentul poate modifica permanent vocea, comunicarea și integrarea socială, evaluarea dimensiunii psihosociale devine parte integrantă a managementului modern al bolii.



Pornind de la aceste considerente, cercetarea desfășurată în cadrul prezentei teze de doctorat a fost concepută într-o manieră multidisciplinară, reunind perspectivele biologiei moleculare, medicinei clinice și psihologiei medicale. Scopul principal a fost identificarea unor factori obiectivi și reproductibili care să permită o caracterizare mai completă a pacientului cu cancer laringian și să contribuie la dezvoltarea unor strategii de tratament adaptate profilului biologic și psihosocial individual.

Necesitatea realizării acestei cercetări derivă din existența mai multor limite ale practicii clinice actuale. Stadializarea TNM și evaluarea histopatologică rămân instrumentele fundamentale pentru stabilirea prognosticului și a conduitei terapeutice, însă acestea nu explică în totalitate heterogenitatea evoluției clinice observate între pacienți cu caracteristici anatomopatologice similare. În practica oncologică sunt frecvent întâlnite situații în care pacienți aflați în același stadiu al bolii prezintă răspunsuri terapeutice diferite, evoluții clinice divergente și calitate a vieții semnificativ variabilă.

În ultimii ani, dezvoltarea biopsiei lichide a deschis perspective importante pentru identificarea unor biomarkeri capabili să completeze informațiile furnizate de evaluarea clinică tradițională. Cu toate acestea, pentru numeroase microARN-uri implicate în carcinomul scuamos laringian există încă rezultate contradictorii, generate de heterogenitatea populațiilor studiate, de diferențele metodologice și de lipsa unor studii clinice de validare. În acest context, investigarea expresiei circulante a miR-99a-5p și miR-1246 urmărește clarificarea valorii lor diagnostice și prognostice și evaluarea posibilității integrării acestora în algoritmi clinici de evaluare a pacientului.

O altă motivație importantă a cercetării a fost reprezentată de relativa subevaluare a dimensiunii psihosociale în managementul cancerului laringian. Deși literatura demonstrează impactul consumului de alcool, al simptomelor depresive și al mecanismelor de coping asupra evoluției bolii, aceste aspecte sunt rareori investigate împreună și integrate într-un model clinic aplicabil. În consecință, prezenta teză își propune să depășească abordarea tradițională centrată exclusiv asupra tumorii și să promoveze o evaluare complexă a pacientului, în concordanță cu principiile medicinei personalizate.

Facultatea de Medicină

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România
Tel: +40256220484; Fax: +40256220484
Email: decanat.mg@umft.ro

www.umft.ro



Originalitatea cercetării constă în integrarea a două direcții majore de investigație — biomarkerii moleculari circulanți și caracterizarea psihosocială — într-un concept unitar de evaluare a pacientului cu cancer laringian. Această abordare permite corelarea modificărilor moleculare cu particularitățile clinice și comportamentale ale bolii, oferind premisele dezvoltării unor modele predictive mai performante și ale unor intervenții terapeutice individualizate.

Obiectivul general al tezei a fost dezvoltarea unei abordări integrate privind evaluarea pacientului cu cancer laringian, prin corelarea informațiilor provenite din biologia moleculară, caracteristicile clinice și dimensiunea psihosocială a bolii.

Pentru atingerea acestui obiectiv general au fost formulate următoarele obiective specifice:

- realizarea unei analize critice a literaturii privind epidemiologia, factorii de risc, biomarkerii moleculari și strategiile moderne de tratament ale cancerului laringian;
- evaluarea expresiei circulante a microARN-urilor miR-99a-5p și miR-1246 la pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos laringian și compararea acestora cu un lot martor;
- determinarea valorii diagnostice și prognostice a acestor biomarkeri prin corelarea expresiei lor cu stadiul bolii, statusul ganglionar și tratamentele oncologice administrate;
- investigarea relației dintre consumul de alcool, simptomatologia depresivă, calitatea vieții și strategiile de coping la pacienții cu neoplazii de cap și gât;
- identificarea unor fenotipuri psihosociale distincte care să permită individualizarea intervențiilor suportive;
- integrarea rezultatelor biologice și psihosociale într-un model multidimensional de evaluare clinică, orientat către medicina personalizată.

Prin această strategie de cercetare, teza urmărește să demonstreze că managementul modern al cancerului laringian trebuie să depășească limitele evaluării exclusiv anatomopatologice și să includă atât biomarkerii moleculari ai bolii, cât și



caracteristicile psihosociale ale pacientului, în vederea optimizării deciziilor terapeutice și a îmbunătățirii rezultatelor clinice.

Activitatea de cercetare și contribuțiile științifice:

Activitatea de cercetare desfășurată în cadrul prezentei teze de doctorat a urmărit dezvoltarea unei perspective integrate asupra cancerului laringian, prin corelarea informațiilor provenite din cercetarea fundamentală, investigația clinică și evaluarea dimensiunii psihosociale a pacientului oncologic. Pornind de la ipoteza că prognosticul și răspunsul terapeutic sunt influențate de o multitudine de factori biologici și comportamentali, cercetarea a fost structurată în trei studii complementare, fiecare abordând o componentă esențială a managementului modern al acestei patologii.

Această organizare a permis trecerea progresivă de la analiza critică a dovezilor existente în literatura internațională la validarea unor biomarkeri moleculari și, ulterior, la investigarea determinantelor psihosociale implicate în evoluția pacienților cu cancer de cap și gât. Împreună, cele trei studii oferă o imagine complexă asupra bolii și susțin necesitatea unei abordări multidisciplinare și personalizate.

Studiul I. Evoluția conceptelor moderne privind diagnosticul și tratamentul cancerului laringian

Primul studiu a avut caracter de revizuire narativă și a reprezentat fundamentul teoretic al întregii activități de cercetare. Obiectivul principal a fost sintetizarea critică a informațiilor disponibile privind epidemiologia, mecanismele moleculare, biomarkerii, strategiile terapeutice și perspectivele actuale ale managementului cancerului laringian.

Analiza literaturii a evidențiat faptul că, în ciuda progreselor tehnologice și terapeutice, carcinomul scuamos laringian continuă să fie diagnosticat frecvent în stadii avansate, ceea ce limitează opțiunile terapeutice și reduce supraviețuirea. Au fost analizate principalele categorii de factori de risc, fiind subliniat rolul major al consumului de tutun și alcool, al



infecției cu HPV, al expunerilor ocupaționale și al altor factori metabolici și inflamatori implicați în carcinogeneză.

O componentă importantă a studiului a fost evaluarea biomarkerilor moleculari utilizați în prezent sau aflați în curs de validare. Analiza critică a demonstrat că mutațiile TP53, supraexpresia EGFR, expresia PD-L1 și ADN-ul tumoral circulant reprezintă direcții promițătoare pentru dezvoltarea medicinei personalizate. În același timp, literatura indică o creștere constantă a interesului pentru biomarkerii obținuți prin biopsie lichidă, datorită caracterului lor minim invaziv și posibilității monitorizării dinamice a bolii.

Revizuirea a evidențiat și schimbările majore produse în strategiile terapeutice, orientate din ce în ce mai mult către conservarea funcțională a laringelui și integrarea terapiilor țintite și a imunoterapiei în tratamentul bolii avansate. Din analiza critică a literaturii a rezultat concluzia că managementul optim al cancerului laringian necesită integrarea datelor clinice, imagistice și moleculare într-un model multidisciplinar capabil să individualizeze tratamentul pentru fiecare pacient.

Acest studiu nu s-a limitat la prezentarea informațiilor existente, ci a permis identificarea unor lacune importante privind lipsa biomarkerilor validați clinic și necesitatea dezvoltării unor instrumente capabile să completeze stadializarea clasică TNM. Aceste observații au fundamentat ipotezele de lucru ale studiilor experimentale ulterioare.

Studiul II. Evaluarea expresiei circulante a microARN-urilor miR-99a-5p și miR-1246

Pornind de la concluziile revizuirii literaturii, al doilea studiu a avut ca obiectiv investigarea valorii diagnostice și prognostice a două microARN-uri circulante implicate în carcinomul scuamos laringian.

Cercetarea a fost concepută ca un studiu observațional de tip caz–martor și a inclus pacienți diagnosticați histopatologic cu carcinom scuamos laringian, precum și un lot martor fără patologie oncologică. Analiza expresiei microARN-urilor a fost realizată prin tehnologia



RT-qPCR, utilizând protocoale standardizate pentru recoltarea și procesarea probelor biologice, extracția ARN și cuantificarea expresiei relative.

Rezultatele au demonstrat că expresia circulantă a miR-99a-5p este semnificativ diminuată la pacienții cu cancer comparativ cu lotul martor, confirmând rolul acestuia ca posibil biomarker tumoral cu valoare diagnostică. Analiza ROC a evidențiat o performanță discriminativă ridicată, iar modelele de regresie logistică au demonstrat că expresia miR-99a-5p reprezintă un predictor independent al prezenței bolii.

În ceea ce privește miR-1246, rezultatele au arătat că acesta nu diferențiază semnificativ pacienții de lotul martor, însă expresia sa este asociată cu stadiul clinic al bolii, sugerând un posibil rol în stratificarea biologică și prognostică a pacienților.

Un rezultat deosebit de interesant al cercetării l-a constituit identificarea modificării structurii corelației dintre cele două microARN-uri exclusiv la pacienții oncologici. Această observație sugerează existența unor mecanisme moleculare coordonate induse de procesul tumoral și deschide perspective pentru dezvoltarea unor paneluri multimarker cu performanțe diagnostice superioare celor bazate pe un singur biomarker.

Contribuția originală a acestui studiu constă nu doar în validarea performanței diagnostice a miR-99a-5p într-o populație clinică românească, ci și în demonstrarea faptului că asocierea dintre biomarkeri poate furniza informații suplimentare privind biologia tumorală și evoluția bolii.

Studiul III. Dimensiunea psihosocială a pacientului cu cancer de cap și gât

Cel de-al treilea studiu extinde perspectiva cercetării dincolo de mecanismele biologice ale bolii și investighează factorii psihologici și comportamentali implicați în evoluția pacienților.

Pornind de la premisa că supraviețuirea și calitatea vieții sunt influențate nu numai de caracteristicile tumorii, ci și de particularitățile pacientului, studiul a evaluat consumul de alcool, simptomatologia depresivă, calitatea vieții și strategiile de coping într-o cohortă multicentrică de pacienți cu cancer de cap și gât.

Facultatea de Medicină

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România
Tel: +40256220484; Fax: +40256220484
Email: decanat.mg@umft.ro

www.umft.ro



Rezultatele au demonstrat o prevalență ridicată a consumului problematic de alcool și a simptomelor depresive, independent de stadiul clinic al bolii. Deși severitatea anatomică a cancerului diferă semnificativ între pacienți, impactul psihologic și social nu urmează aceeași distribuție, ceea ce evidențiază necesitatea evaluării sistematice a acestor dimensiuni încă de la momentul diagnosticului.

Analizele statistice au evidențiat asocierea dintre simptomatologia depresivă și deteriorarea calității vieții, precum și relația dintre consumul de alcool și anumite mecanisme de coping. În același timp, analiza de mediere a arătat că depresia nu explică integral relația dintre consumul de alcool și calitatea vieții, sugerând existența unor mecanisme suplimentare care necesită investigații viitoare.

Un element inovator al studiului îl reprezintă utilizarea tehnicilor de clusterizare nesupervizată pentru identificarea fenotipurilor psihosociale. Analiza a permis delimitarea a trei profiluri distincte de pacienți, caracterizate prin combinații diferite de risc alcoolic, simptomatologie depresivă și strategii de coping. Aceste rezultate demonstrează că pacienții nu pot fi caracterizați exclusiv prin stadializarea oncologică și susțin introducerea unor programe personalizate de îngrijire suportivă.

Prin integrarea evaluării psihosociale în managementul oncologic, studiul contribuie la dezvoltarea unei paradigme moderne, centrate asupra pacientului și orientate către optimizarea calității vieții, complianței terapeutice și recuperării funcționale.

Sinteza activității de cercetare:

Cele trei studii alcătuiesc un program de cercetare coerent, construit progresiv, în care fiecare etapă fundamentează dezvoltarea următoarei. Revizuirea critică a literaturii a identificat principalele direcții de dezvoltare ale medicinei personalizate în cancerul laringian; studiul experimental a furnizat dovezi privind utilitatea biomarkerilor moleculari circulanți; iar cercetarea psihosocială a demonstrat că optimizarea rezultatelor terapeutice presupune integrarea caracteristicilor biologice cu evaluarea dimensiunilor comportamentale și emoționale ale pacientului.

Facultatea de Medicină

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România
Tel: +40256220484; Fax: +40256220484
Email: decanat.mg@umft.ro

www.umft.ro



În ansamblu, activitatea de cercetare realizată în cadrul acestei teze susține conceptul conform căruia managementul viitor al cancerului laringian trebuie să fie multidimensional, combinând biomarkerii de biopsie lichidă, datele clinice și profilarea psihosocială într-un model unitar de medicină personalizată.

Contribuții personale și elemente de originalitate:

Principalul obiectiv al activității mele de cercetare a fost dezvoltarea unei abordări integrate asupra cancerului laringian, care să depășească paradigma clasică bazată exclusiv pe caracteristicile anatomopatologice și să includă informații provenite din biologia moleculară și din evaluarea dimensiunilor psihosociale ale pacientului. În acest context, contribuțiile personale se regăsesc atât în conceperea și implementarea studiilor, cât și în interpretarea critică a rezultatelor și formularea unor direcții de dezvoltare pentru medicina personalizată în oncologia ORL.

O primă contribuție a constat în realizarea unei analize critice și actualizate a literaturii de specialitate privind carcinomul scuamos laringian. Spre deosebire de o simplă sinteză bibliografică, această etapă a urmărit identificarea limitărilor cunoștințelor existente și definirea unor direcții de cercetare relevante pentru practica clinică.

Analiza efectuată a evidențiat că, în ciuda progreselor terapeutice importante, diagnosticul precoce și stratificarea prognostică rămân insuficient dezvoltate, iar integrarea biomarkerilor moleculari în algoritmi clinici este încă limitată. De asemenea, au fost identificate lacune importante privind evaluarea sistematică a dimensiunilor psihosociale ale pacientului oncologic și impactul acestora asupra evoluției bolii. Aceste observații au constituit fundamentul conceptual al întregii teze și au stat la baza formulării ipotezelor de lucru dezvoltate în studiile experimentale.

Cea mai importantă componentă experimentală a tezei a fost reprezentată de investigarea expresiei circulante a microARN-urilor miR-99a-5p și miR-1246 la pacienții cu carcinom scuamos laringian.



Contribuția mea a inclus elaborarea protocolului de cercetare, definirea criteriilor de includere și excludere, organizarea recrutării pacienților, coordonarea procesului de recoltare și procesare a probelor biologice, participarea la etapele de analiză moleculară și interpretarea rezultatelor obținute prin RT-qPCR și analiză statistică.

Rezultatele cercetării au demonstrat că expresia circulantă a miR-99a-5p este semnificativ redusă la pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos laringian comparativ cu lotul martor și prezintă performanțe diagnostice ridicate. Demonstrarea valorii sale ca predictor independent al prezenței bolii reprezintă una dintre principalele contribuții originale ale tezei și susține potențialul utilizării acestui microARN ca biomarker de biopsie lichidă în practica clinică.

În ceea ce privește miR-1246, cercetarea a demonstrat că acesta nu are aceeași capacitate discriminativă pentru diagnosticul bolii, însă este asociat cu stadiul clinic al cancerului, sugerând o utilitate potențială în evaluarea progresiei tumorale și în stratificarea biologică a pacienților.

O contribuție cu caracter de noutate este reprezentată de analiza relației dintre cele două microARN-uri. Identificarea modificării structurii corelației dintre miR-99a-5p și miR-1246 exclusiv în populația oncologică sugerează existența unor mecanisme de reglare coordonată induse de procesul tumoral și oferă argumente pentru dezvoltarea unor paneluri multimarker, capabile să depășească performanțele biomarkerilor individuali. Această abordare depășește analiza clasică a expresiei unui singur marker și deschide perspective pentru utilizarea metodelor integrate de analiză moleculară în oncologia de precizie.

O altă direcție originală a cercetării a fost reprezentată de evaluarea determinantelor psihosociale implicate în evoluția pacienților cu cancer de cap și gât.

Contribuția personală a constat în proiectarea studiului observațional multicentric, selectarea instrumentelor psihometrice validate, coordonarea colectării datelor și realizarea analizelor statistice necesare caracterizării profilurilor psihosociale.



Rezultatele obținute au demonstrat că severitatea afectării psihologice și comportamentale nu este determinată exclusiv de stadiul clinic al bolii. Această observație are implicații practice importante, deoarece susține necesitatea introducerii screeningului psihosocial sistematic încă din momentul diagnosticului, indiferent de extensia tumorală.

Un element de originalitate îl reprezintă utilizarea metodelor de clusterizare nesupervizată pentru identificarea fenotipurilor psihosociale distincte. Analiza a permis descrierea unor subgrupuri de pacienți caracterizați prin combinații specifice de consum de alcool, simptomatologie depresivă și mecanisme de coping, demonstrând existența unei heterogenități care nu poate fi surprinsă prin stadializarea oncologică tradițională.

Aceste rezultate susțin dezvoltarea unor programe de îngrijire suportivă adaptate profilului individual al pacientului și reprezintă un pas important către implementarea conceptului de medicină personalizată și în domeniul suportului psihooncologic.

Consider că principala contribuție conceptuală a acestei teze constă în integrarea a două domenii de cercetare care sunt, în mod obișnuit, abordate separat: biologia moleculară și psihologia oncologică.

Majoritatea studiilor publicate investighează fie biomarkerii moleculari, fie calitatea vieții și adaptarea psihologică. În schimb, cercetarea prezentată în această teză propune un model multidimensional de evaluare a pacientului, în care informațiile biologice sunt interpretate împreună cu caracteristicile psihosociale și clinice.

Această abordare permite o caracterizare mai completă a pacientului și creează premisele dezvoltării unor algoritmi de decizie clinică mai performanți, orientați nu doar către controlul tumoral, ci și către recuperarea funcțională și optimizarea calității vieții.

Rezultatele obținute contribuie la extinderea cunoștințelor actuale privind carcinomul scuamos laringian prin:

- validarea potențialului diagnostic al miR-99a-5p ca biomarker circulant;
- evidențierea rolului complementar al miR-1246 în stratificarea biologică a bolii;



- demonstrarea utilității analizelor multimarker și a relațiilor dintre microARN-uri;
- caracterizarea profilurilor psihosociale ale pacienților cu cancer de cap și gât utilizând metode statistice moderne;
- susținerea implementării screeningului psihosocial de rutină în practica clinică;
- propunerea unui model integrat de evaluare a pacientului oncologic, care combină biomarkerii moleculari, caracteristicile clinice și fenotiparea psihosocială.

În ansamblu, consider că această teză aduce o contribuție originală la dezvoltarea medicinei personalizate în oncologia ORL, demonstrând că integrarea informațiilor provenite din biologia moleculară și din evaluarea psihosocială poate conduce la o înțelegere mai profundă a heterogenității cancerului laringian și poate constitui baza unor strategii terapeutice și de monitorizare adaptate particularităților fiecărui pacient.

Impactul științific, implicațiile clinice și perspectivele cercetării:

Rezultatele obținute în cadrul prezentei teze contribuie la consolidarea direcțiilor actuale de dezvoltare ale medicinei personalizate în oncologia ORL, prin integrarea cercetării fundamentale cu observația clinică și evaluarea multidimensională a pacientului. Din punct de vedere al cercetării moleculare, studiul privind expresia circulantă a microARN-urilor demonstrează că biomarkerii obținuți prin biopsie lichidă pot furniza informații suplimentare față de evaluarea clinică și histopatologică convențională. Validarea valorii diagnostice a miR-99a-5p și evidențierea rolului complementar al miR-1246 reprezintă argumente în favoarea dezvoltării unor paneluri de biomarkeri capabile să îmbunătățească diagnosticul precoce și stratificarea prognostică a pacienților cu carcinom scuamos laringian.

În același timp, cercetarea demonstrează că heterogenitatea cancerului laringian nu poate fi explicată exclusiv prin caracteristicile biologice ale tumorii. Factorii psihologici și comportamentali influențează adaptarea pacientului la boală, complianța terapeutică și calitatea vieții, fiind necesară integrarea acestora în evaluarea clinică de rutină. Prin reunirea acestor două direcții de cercetare într-un singur demers științific, teza propune o perspectivă



interdisciplinară asupra managementului cancerului laringian și contribuie la dezvoltarea unor modele moderne de evaluare și monitorizare a pacientului oncologic.

Rezultatele cercetării pot avea implicații directe în activitatea clinică desfășurată în serviciile de otorinolaringologie și oncologie.

În primul rând, utilizarea biomarkerilor moleculari circulanți poate completa algoritmul diagnostic actual și poate contribui la identificarea unor pacienți cu risc biologic crescut înaintea apariției unor modificări clinice evidente. De asemenea, monitorizarea dinamică a expresiei microARN-urilor poate deveni un instrument util pentru evaluarea răspunsului terapeutic și detectarea precoce a recidivei, după validarea în studii prospective multicentrice.

În al doilea rând, rezultatele studiului psihosocial susțin necesitatea implementării screeningului sistematic al consumului problematic de alcool, al simptomelor depresive și al calității vieții încă din momentul diagnosticului. Integrarea acestor evaluări în practica curentă poate facilita identificarea precoce a pacienților vulnerabili și inițierea unor intervenții suportive adaptate.

Modelul propus în cadrul tezei favorizează dezvoltarea unei abordări multidisciplinare, în care medicul ORL, oncologul, anatomopatologul, biologul molecular, psihologul și specialistul în recuperare funcțională contribuie împreună la individualizarea conduitei terapeutice.

Ca orice demers științific, prezenta cercetare prezintă o serie de limitări care trebuie avute în vedere în interpretarea rezultatelor. Dimensiunea relativ redusă a loturilor analizate limitează puterea statistică pentru unele analize și impune validarea rezultatelor în cohorte independente, mai numeroase și multicentrice. Caracterul observațional al studiilor nu permite stabilirea unor relații cauzale între modificările biomarkerilor și evoluția clinică, fiind necesare cercetări longitudinale care să urmărească dinamica expresiei microARN-urilor pe parcursul tratamentului și al monitorizării post-terapeutice.



În ceea ce privește componenta psihosocială, evaluarea transversală surprinde statusul pacienților la un moment specific al evoluției bolii, fără a putea descrie modificările care apar în timp. Studiile prospective vor putea clarifica modul în care strategiile de coping, simptomatologia depresivă și consumul de alcool influențează rezultatele oncologice și recuperarea funcțională pe termen lung.

Aceste limitări nu diminuează relevanța rezultatelor obținute, ci definesc direcțiile necesare pentru dezvoltarea unor programe viitoare de cercetare.

Pornind de la rezultatele obținute, consider că dezvoltarea viitoare a cercetării ar trebui să urmărească mai multe direcții complementare.

O primă direcție este validarea clinică a biomarkerilor moleculari identificați prin includerea unui număr mai mare de pacienți și extinderea colaborărilor multicentrice naționale și internaționale. Acest demers ar permite stabilirea unor praguri standardizate și evaluarea performanțelor biomarkerilor în diferite subgrupuri clinice.

O a doua direcție constă în dezvoltarea unor paneluri multimarker care să combine microARN-uri, ADN tumoral circulant, markeri inflamatori și date clinice într-un model predictiv unic. Integrarea acestor informații utilizând metode moderne de inteligență artificială și învățare automată poate conduce la dezvoltarea unor instrumente capabile să optimizeze deciziile terapeutice.

În domeniul psihooncologiei, cercetările viitoare ar trebui să urmărească validarea fenotipurilor psihosociale identificate și evaluarea impactului unor intervenții personalizate asupra complianței terapeutice, recuperării funcționale și calității vieții.

În perspectivă, consider că integrarea biomarkerilor moleculari cu profilarea psihosocială și datele clinice poate constitui fundamentul unor sisteme moderne de suport decizional, capabile să ofere o caracterizare completă a pacientului și să contribuie la implementarea medicinei de precizie în oncologia ORL.



Concluzii generale:

Activitatea de cercetare desfășurată în cadrul acestei teze a urmărit abordarea cancerului laringian dintr-o perspectivă integrativă, reunind biologia moleculară, cercetarea clinică și evaluarea psihosocială într-un model coerent de investigare.

Rezultatele obținute demonstrează utilitatea biomarkerilor moleculari circulanți în caracterizarea biologică a carcinomului scuamos laringian și evidențiază valoarea potențială a miR-99a-5p ca biomarker diagnostic, precum și rolul complementar al miR-1246 în stratificarea bolii. În același timp, cercetarea arată că dimensiunile psihosociale influențează în mod semnificativ experiența pacientului și trebuie integrate în evaluarea clinică încă din momentul diagnosticului.

Consider că principala contribuție a acestei teze constă în propunerea unui model multidimensional de evaluare a pacientului cu cancer laringian, în care informațiile provenite din biomarkerii de biopsie lichidă sunt corelate cu datele clinice și cu fenotipurile psihosociale. Această abordare reflectă direcțiile actuale ale medicinei personalizate și poate constitui baza unor strategii viitoare de diagnostic, prognostic și tratament adaptate particularităților fiecărui pacient.

Prin rezultatele obținute și prin direcțiile de cercetare deschise, teza contribuie la dezvoltarea cunoașterii în domeniul oncologiei ORL și susține necesitatea unei abordări interdisciplinare, orientate către îmbunătățirea supraviețuirii, conservarea funcțională și optimizarea calității vieții pacienților cu cancer laringian.

Aprecierea conducătorului de doctorat privind valoarea științifică a tezei:

Teza de doctorat elaborată de doctorand reprezintă o contribuție științifică valoroasă în domeniul oncologiei ORL, abordând o tematică de actualitate și de interes major pentru practica medicală și cercetarea biomedicală. Cercetarea se remarcă prin caracterul său multidisciplinar, integrând investigațiile de biologie moleculară, evaluarea clinică și analiza factorilor psihosociali într-o abordare unitară a cancerului laringian.

Facultatea de Medicină

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România
Tel: +40256220484; Fax: +40256220484
Email: decanat.mg@umft.ro

www.umft.ro



Rezultatele obținute demonstrează o bună fundamentare metodologică și un nivel ridicat de rigoare științifică, evidențiind potențialul biomarkerilor moleculari circulanți, în special al miR-99a-5p, ca instrumente utile pentru diagnosticul și stratificarea pacienților cu carcinom scuamos laringian. Totodată, investigarea rolului miR-1246 și caracterizarea fenotipurilor psihosociale contribuie la o mai bună înțelegere a heterogenității biologice și clinice a bolii.

Un element de originalitate al tezei îl constituie integrarea rezultatelor cercetării moleculare cu evaluarea dimensiunilor psihosociale, propunând un model multidimensional de evaluare a pacientului oncologic, în concordanță cu principiile medicinei personalizate. Această abordare depășește paradigma tradițională centrată exclusiv pe caracteristicile tumorii și oferă perspective pentru optimizarea diagnosticului, prognosticului și managementului terapeutic al pacienților cu cancer laringian.

Prin calitatea cercetării, caracterul inovator al rezultatelor și relevanța lor clinică, consider că teza îndeplinește criteriile unei cercetări doctorale de înalt nivel și aduce o contribuție semnificativă la dezvoltarea cunoștințelor în domeniul oncologiei ORL, constituind o bază solidă pentru cercetări viitoare și pentru implementarea unor strategii moderne de medicină personalizată.

Cu aleasa consideratie,

Prof.univ.Dr. Nicolae Constantin BALICA

Departament IX – Chirurgie 1

Timisoara, 6 Aug. 2026

Student Doctorand: Huț Alexandru Romulus