



Anexa nr. 23, Cod: UMFVBT- MET/CSUD/28/2025 - 23

Școala Doctorală Medicină

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

„Corelații clinico-biologico-patologice în cancerul pulmonar și tiparul de diseminare”

„Clinical-Biological-Pathological Correlations in Lung Cancer and The Dissemination Pattern”

Motivarea cercetării

Cancerul pulmonar continuă să reprezinte una dintre principalele provocări ale oncologiei moderne, atât prin incidența și mortalitatea ridicate, cât și prin heterogenitatea sa biologică, histopatologică și moleculară. În ciuda progreselor importante în diagnosticul imagistic, caracterizarea moleculară și tratamentul sistemic, prognosticul pacienților diagnosticați în stadii avansate rămâne nefavorabil. Unul dintre principalii factori responsabili este diseminarea metastatică precoce, frecvent prezentă încă din momentul diagnosticului și cu impact direct asupra strategiei terapeutice și a supraviețuirii.

Comportamentul metastatic al cancerului pulmonar nu este uniform. Localizări precum creierul, osul, ficatul, pleura sau glandele suprarenale sunt afectate cu frecvențe diferite, iar această variabilitate sugerează existența unor mecanisme biologice specifice care determină tropismul metastatic. Histopatologia tumorală, alterările moleculare, micromediul tumoral și răspunsul imun și inflamator al gazdei pot contribui simultan la configurarea acestor traiectorii de diseminare.

În practica oncologică actuală, evaluarea progresiei cancerului pulmonar se bazează în principal pe investigațiile imagistice, examenul histopatologic și, într-o măsură tot mai mare, pe profilarea moleculară. Aceste instrumente sunt indispensabile, însă fiecare surprinde doar o componentă a complexității biologice a bolii. În plus, pot exista diferențe importante între pacienți cu tumori aparent similare din punct de vedere histopatologic sau stadial, ceea ce justifică necesitatea unei abordări integrate.

Un interes particular îl prezintă răspunsul inflamator sistemic. Parametri hematologici disponibili în mod curent, precum numărul de neutrofile, limfocite, monocite și trombocite, precum și indicii derivați din hemoleucogramă – NLR, PLR, LMR și SII – pot reflecta

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



interacțiunea dintre tumora malignă și răspunsul imun al organismului. Accesibilitatea, costul redus și reproductibilitatea acestor biomarkeri le conferă un potențial deosebit pentru integrarea în evaluarea clinică a pacienților cu cancer pulmonar.

Pornind de la aceste premise, cercetarea doctorală a fost concepută pentru a analiza cancerul pulmonar dintr-o perspectivă integrativă, prin corelarea caracteristicilor clinice cu profilul histopatologic, molecular și inflamator sistemic. Obiectivul general a fost investigarea determinantelor clinice, biologice și patologice ale progresiei cancerului pulmonar, cu accent asupra tiparelor de diseminare metastatică și asupra răspunsului la tratament.

Prin această abordare, cercetarea a urmărit identificarea unor asocieri cu potențial prognostic și predictiv care să poată completa instrumentele existente și să contribuie la o stratificare mai precisă a pacienților cu cancer pulmonar, utilizând inclusiv parametri disponibili în practica medicală curentă.

Lucrări științifice care fac parte integrantă din teza de doctorat:

- Vornicu VN, Negru AG, Vonica RC, Cosma AA, Saftescu S, Pasca-Fenesan MM, et al. Site-specific inflammatory signatures in metastatic NSCLC: insights from routine blood count parameters. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(9):1521. doi:10.3390/medicina61091521
- Vornicu VN, Negru AG, Vonica RC, Cosma AA, Nagy DS, Pasca-Fenesan MM, et al. Histopathological and molecular predictors of the first site of dissemination in non-small cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2025;32(11):617. doi:10.3390/curroncol32110617
- Vornicu VN, Negru AG, Vonica RC, Cosma AA, Pasca-Fenesan MM, Cimpean AM. Inflammatory–molecular clusters as predictors of immunotherapy response in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Med*. 2026;15(1):349. doi:10.3390/jcm15010349

Evoluția cercetării doctorale

Cercetarea doctorală a fost dezvoltată progresiv, cele trei studii urmărind dimensiuni complementare ale aceleiași probleme: relația dintre biologia tumorală, răspunsul gazdei, diseminarea metastatică și rezultatele terapeutice.

Într-o primă etapă, cercetarea s-a concentrat asupra inflamației sistemice și relației acesteia cu localizarea metastatică. Studiul a inclus 302 pacienți cu NSCLC metastatic și a analizat parametrii hematologici obținuți anterior inițierii tratamentului oncologic, precum și indicii inflamatori derivați din hemoleucogramă.

Rezultatele au evidențiat faptul că răspunsul inflamator sistemic nu este uniform, ci prezintă particularități în funcție de localizarea diseminării metastatice. Parametrii asociați neutrofilelor au

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



avut o relevanță deosebită pentru metastazele osoase și hepatice, în timp ce diseminarea pleurală și cerebrală a prezentat profiluri hematologice distincte. Aceste rezultate au susținut ipoteza conform căreia parametrii obținuți dintr-o investigație simplă și larg disponibilă, precum hemoleucograma, pot reflecta diferențe biologice asociate organotropismului metastatic.

A doua etapă a cercetării a extins această perspectivă către determinantele histopatologice și moleculare ale primei localizări metastatice. Au fost analizați 364 de pacienți cu NSCLC, grupați în funcție de diagnosticul histopatologic în: adenocarcinom, carcinom scuamos și carcinom cu celule mari.

Rezultatele au indicat faptul că prima localizare a diseminării nu este aleatorie, existând tipare asociate histopatologiei tumorale. Adenocarcinomul a prezentat o predilecție mai pronunțată pentru diseminarea hematogenă, în special cerebrală, în timp ce carcinomul scuamos a fost caracterizat printr-un profil mai degrabă locoregional, cu afectare pleurală și contralaterală/intrapulmonară mai frecventă. Carcinomul cu celule mari a prezentat un profil metastatic mai heterogen.

Analiza moleculară a adăugat o dimensiune suplimentară acestor observații. În cadrul adenocarcinoamelor, tumorile cu mutații EGFR au prezentat mai frecvent metastaze cerebrale ca primă localizare, tumorile KRAS mutante au fost asociate mai frecvent cu afectarea hepatică, iar cazurile cu rearanjamente ALK au prezentat predominant diseminare osoasă. Aceste rezultate au fost interpretate ca exploratorii, dar susțin ipoteza conform căreia profilul molecular poate contribui la definirea tropismului metastatic.

În cea de-a treia etapă, cercetarea a urmărit transpunerea integrării parametrilor biologici către o problemă terapeutică majoră: predicția răspunsului la imunoterapie. Studiul a inclus 298 de pacienți cu NSCLC avansat, tratați cu inhibitori ai punctelor de control imun și a analizat concomitent indicii inflamatori, expresia PD-L1 și modificările moleculare relevante.

Pe baza acestor caracteristici au fost definite patru profiluri inflamator-moleculare. Pacienții cu expresie PD-L1 crescută și inflamație sistemică redusă au prezentat cele mai favorabile rezultate terapeutice, în timp ce asocierea dintre încărcătura inflamatorie crescută și anumite modificări oncogenice a caracterizat grupurile cu evoluție mai puțin favorabilă. Diferențele dintre aceste profiluri au fost evidente atât pentru rata de răspuns și controlul bolii, cât și pentru supraviețuirea fără progresia bolii și pentru supraviețuirea globală.

În analiza multivariată, $NLR \geq 5$, expresia PD-L1 $< 1\%$, mutația EGFR, $SII \geq 1000$, statusul funcțional ECOG ≥ 2 și prezența metastazelor hepatice au fost predictorii independenți ai unei supraviețuiri fără progresia bolii, mai scurte. Modelul combinat inflamator-molecular a prezentat o capacitate predictivă superioară evaluării izolate a PD-L1 sau NLR.

Privite împreună, cele trei etape descriu o evoluție logică a cercetării: de la identificarea unor semnături inflamatorii asociate localizării metastatice, la investigarea determinismului histopatologic și molecular al diseminării și, ulterior, la integrarea acestor dimensiuni pentru stratificarea prognostică și predicția răspunsului la imunoterapie.

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



Participarea la congrese și conferințe și diseminarea rezultatelor cercetării

- BEST OF ESMO-Lung Cancer Conference, S.N.O.M.R 2025-Oradea, 09-10.05.2025
- ESMO IN FOCUS Lung Cancer ROMANIA 2026-Sinaia, 08-09.05.2026

Aprecierea conducătorului de doctorat

Teza de doctorat elaborată de studentul-doctorand Vlad-Norin Vornicu, intitulată „*Clinical-Biological-Pathological Correlations in Lung Cancer and The Dissemination Pattern*”, abordează o temă actuală și de importanță pentru Oncologia contemporană, prin investigarea integrată a factorilor clinici, biologici și histopatologici implicați în progresia cancerului pulmonar, cu accent asupra particularităților diseminării metastatice și a răspunsului la tratament.

Pe parcursul programului doctoral, studentul-doctorand a desfășurat o activitate de cercetare susținută și coerentă, structurată în trei direcții complementare: caracterizarea profilurilor inflamatorii sistemice asociate diferitelor localizări metastatice în cancerul pulmonar non-microcelular, evaluarea determinanților histopatologici și moleculari ai primei localizări a diseminării metastatice și analiza valorii predictive a integrării markerilor inflamatori, moleculari și imunohistochimici la pacienții cu boală avansată tratați prin imunoterapie. Aceste direcții corespund celor trei studii originale care alcătuiesc partea specială a tezei.

Consider că unul dintre principalele merite ale cercetării îl reprezintă abordarea integrativă a biologiei cancerului pulmonar. Datele obținute susțin faptul că diseminarea metastatică nu reprezintă un proces uniform sau aleatoriu, ci este asociată cu particularități ale histopatologiei tumorale, profilului molecular și răspunsului inflamator sistemic al gazdei. Identificarea unor profiluri hematologice distincte în funcție de localizarea metastatică și evidențierea unor tipare de diseminare dependente de subtipul histopatologic aduc informații relevante pentru înțelegerea heterogenității biologice a NSCLC.

O contribuție importantă a tezei este reprezentată și de valorificarea unor parametri simpli și accesibili în practica medicală curentă. Indicii derivați din hemoleucogramă, precum NLR, PLR, LMR și SII, au fost analizați nu doar ca markeri prognostici generali, ci în relație cu comportamentul metastatic și cu rezultatele terapeutice. În același timp, integrarea acestora 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



expresia PD-L1 și principalele modificări moleculare a permis definirea unor profiluri inflamator-moleculare asociate cu răspunsuri și rezultate de supraviețuire diferite la pacienții tratați prin inhibitori ai punctelor de control imun.

Apreciez în mod deosebit caracterul translational al cercetării, bazată pe date provenite din practica oncologică reală și orientată către identificarea unor instrumente cu potențial de aplicabilitate clinică. Rezultatele obținute nu urmăresc înlocuirea metodelor consacrate de evaluare imagistică, histopatologică sau moleculară, ci propun completarea acestora prin integrarea unor informații biologice suplimentare, în vederea unei caracterizări mai nuanțate a pacientului cu cancer pulmonar.

Activitatea desfășurată pe parcursul programului doctoral demonstrează capacitatea studentului-doctorand de a formula obiective de cercetare relevante, de a gestiona și analiza date clinice complexe, de a utiliza metode statistice adecvate și de a interpreta critic rezultatele obținute în raport cu literatura de specialitate. Implicarea sa a cuprins formularea ipotezei centrale, dezvoltarea cadrului integrativ al celor trei studii, selecția pacienților, construcția bazelor de date, analiza statistică și integrarea rezultatelor într-o perspectivă științifică unitară.

Rezultatele cercetării au fost valorificate prin trei lucrări științifice publicate, corespunzătoare celor trei studii originale ale tezei, în revistele *Medicina*, *Current Oncology* și *Journal of Clinical Medicine*, ceea ce susține calitatea și relevanța activității științifice desfășurate.

În ansamblu, apreciez că teza de doctorat elaborată de Vlad-Norin Vornicu, reprezintă o cercetare coerentă, bine fundamentată și cu relevanță clinică și științifică. Prin integrarea caracteristicilor histopatologice și moleculare ale tumorii cu răspunsul inflamator sistemic al gazdei, rezultatele obținute contribuie la o mai bună înțelegere a heterogenității diseminării metastatice și a răspunsului la imunoterapie în cancerul pulmonar non-microcelular și oferă premise pentru dezvoltarea unor modele viitoare de stratificare prognostică și terapeutică.

Nume prenume: **VORNICU VLAD-NORIN**

Conducător de doctorat: Prof. Univ.. Dr. CÎMPEAN ANCA MARIA

Data:

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