

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "VICTOR
BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT II - MICROSCOPIC MORPHOLOGY

VORNICU VLAD-NORIN



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

SUMMARY

Ph.D. THESIS

CLINICAL-BIOLOGICAL-PATHOLOGICAL
CORRELATIONS IN LUNG
CANCER AND THE DISSEMINATION PATTERN

Scientific Supervisor

Prof. Dr. ANCA MARIA CÎMPEAN, MD PhD

Timișoara
2026

I. INTRODUCTION

Despite considerable advances in diagnostic techniques, molecular profiling, and therapeutic strategies, lung cancer continues to have a poor overall prognosis. This is largely explained by its aggressive biological behavior and the frequent diagnosis at advanced stages, when metastatic dissemination has already occurred and curative treatment options are limited.

From an etiological perspective, lung cancer is no longer viewed as a disease driven exclusively by tobacco exposure, but rather as a multifactorial condition resulting from the interaction between environmental factors, genetic susceptibility, and biological mechanisms. While smoking remains the most important risk factor, the increasing incidence among non-smokers highlights the growing relevance of additional contributors such as air pollution, occupational exposures, and inherited predisposition.

A central theme emphasized in the introduction is the remarkable heterogeneity of lung cancer. This heterogeneity manifests at multiple levels, clinical, histopathological, and molecular, and directly influences disease presentation, progression, response to treatment, and survival. The distinction between non-small cell lung cancer and small cell lung cancer reflects fundamental biological differences, yet even within these categories, significant variability persists.

Another key aspect addressed is the challenge of early detection. Lung cancer frequently evolves silently, with early-stage disease being asymptomatic or associated with nonspecific symptoms. As a result, many patients present with locally advanced or metastatic disease, reinforcing the need for improved predictive and diagnostic tools.

The introduction further highlights the growing importance of integrating multiple dimensions of tumor biology. Histopathological evaluation remains essential for classification, while molecular alterations have transformed the understanding of lung cancer and enabled targeted therapies. At the same time, increasing attention is given to the tumor microenvironment and systemic host response, particularly inflammation and immune modulation, which are recognized as major contributors to tumor progression and metastatic spread.

Metastatic dissemination is presented as a defining and clinically decisive feature of lung cancer. The disease exhibits preferential patterns of spread to specific organs, such as the brain, bone, liver, and adrenal glands. However, the mechanisms underlying these patterns remain incompletely understood and are likely determined by a combination of tumor-intrinsic properties and interactions with the host environment.

Importantly, the introduction identifies several unresolved challenges and controversies, including:

the limited ability of current clinical and pathological parameters to predict metastatic behavior, discrepancies between imaging, histopathological findings, and clinical evolution, and the lack of integrative models that combine tumor biology with systemic host factors.

In response to these gaps, the thesis proposes a multidimensional approach, aiming to explore lung cancer as an integrated biological system. By correlating clinical data, histopathological features, molecular alterations, and systemic inflammatory markers, the research seeks to provide a more comprehensive understanding of disease progression and metastatic patterns.

II. GENERAL SECTION

Lung cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, largely due to its aggressive biological behavior and the high proportion of patients diagnosed at advanced stages. Its epidemiology reflects a dynamic interplay between environmental exposures, lifestyle factors, most notably tobacco use, and genetic susceptibility. Although smoking remains the dominant risk factor, an increasing number of cases in non-smokers highlights the importance of additional contributors such as air pollution, occupational hazards, and inherited predisposition.

From a clinical standpoint, lung cancer is characterized by significant heterogeneity. The disease often presents with nonspecific symptoms or remains asymptomatic in early stages, leading to delayed diagnosis and limited curative options. Clinical manifestations vary from local respiratory symptoms to systemic signs and metastatic complications, with distant dissemination frequently representing the initial presentation. Diagnostic assessment relies on a multidisciplinary approach, combining imaging techniques, histopathological confirmation, and molecular testing, while accurate staging remains essential for prognosis and treatment planning.

Prognosis in lung cancer is influenced by a complex combination of tumor-related and patient-related factors. Disease stage at diagnosis remains the most important determinant, but performance status, comorbidities, tumor localization, and systemic manifestations such as cachexia also play a critical role. Increasing evidence emphasizes the prognostic significance of systemic inflammation, which reflects the interaction between tumor biology and host response and contributes to disease progression and metastatic potential.

Histopathological classification represents a cornerstone in understanding lung cancer behavior. The distinction between non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) is clinically fundamental,

with NSCLC encompassing adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma, each associated with distinct morphological features and dissemination patterns. Tumor differentiation, proliferative activity, necrosis, and invasive characteristics provide additional insight into tumor aggressiveness and metastatic potential.

Beyond morphology, molecular and genetic alterations have reshaped the understanding of lung cancer as a biologically stratified disease. Key oncogenic drivers influence tumor growth, therapeutic response, and patterns of dissemination. However, molecular heterogeneity, both intertumoral and intratumoral, limits the predictive value of isolated biomarkers and underscores the need for integrated biological models.

The tumor microenvironment emerges as a critical determinant of disease progression, encompassing stromal interactions, immune modulation, and angiogenesis. Tumor-stroma crosstalk, immune cell infiltration, and chronic inflammation contribute to a permissive environment for tumor growth and dissemination. Angiogenesis and growth factor signaling further facilitate tumor expansion and metastatic spread by enabling vascular access and adaptation to hypoxic conditions.

Systemic inflammation represents a key link between local tumor processes and overall disease evolution. Hematological parameters and derived inflammatory indices provide accessible markers of this interaction, reflecting the balance between pro-tumor inflammatory activity and anti-tumor immune response. These markers offer valuable, though indirect, insight into tumor aggressiveness and prognosis.

Metastatic dissemination is a defining feature of lung cancer and follows complex, non-random patterns. Common metastatic sites include the brain, bone, liver, and adrenal glands, each associated with distinct clinical implications and prognostic significance. The mechanisms underlying organ-specific tropism involve both anatomical and biological factors, including vascular pathways, molecular compatibility, and immune-mediated interactions.

Despite advances in understanding lung cancer biology, significant controversies persist. The timing of dissemination, the role of circulating tumor cells, the contribution of host factors, and the predictive value of current biomarkers remain incompletely defined. The limitations of existing staging systems and the challenge of distinguishing between oligometastatic and systemic disease further highlight the need for more refined predictive models.

III. SPECIAL SECTION

Building upon the conceptual framework developed in the general section, which highlights lung cancer as a biologically complex and multidimensional disease, the present doctoral thesis advances toward an applied, data-driven exploration of these interactions. Given the limitations of isolated clinical, histopathological, or molecular parameters in fully explaining disease progression, the following studies were designed to investigate lung cancer through an integrative perspective, centered on metastatic dissemination and treatment response. The special section comprises three complementary studies, each addressing a distinct but interconnected dimension of this problem: the first study focuses on systemic inflammatory signatures associated with organ-specific metastatic patterns; the second explores the role of histopathological subtype and molecular alterations in determining the initial site of dissemination; and the third evaluates the combined impact of inflammatory and molecular profiles on immunotherapy outcomes. Together, these studies aim to bridge the gap between tumor biology and host response, providing clinically relevant insights into metastatic behavior and contributing to a more refined and personalized approach to lung cancer management.

The first study is based on the premise that systemic inflammatory markers derived from a routine complete blood count may provide early indications regarding the site of metastatic dissemination in non-small-cell lung cancer (NSCLC), although organ-specific inflammatory signatures remain insufficiently characterized. In this context, a retrospective analysis was conducted on 302 adult patients with stage IV NSCLC (mean age 60.7 ± 13.4 years; 80.8% male), managed at the OncoHelp Medical Center in Timișoara between January 2022 and December 2024. Inclusion criteria required the presence of a single radiologically confirmed metastatic site at diagnosis, along with available pre-treatment hematological data.

Inflammatory indices, including the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), were analyzed across pleural, bone, liver, and brain metastases using appropriate statistical methods and standardized logistic regression models to identify independent predictors.

The distribution of metastases revealed a predominance of brain involvement (32.5%), followed by bone (28.5%), liver (21.9%), and pleura (17.2%). PLR values were selectively elevated in pleural metastases, while LMR was significantly decreased in bone involvement and increased in brain

metastases. NLR was globally elevated across all groups, with statistically significant differences observed primarily in bone and liver dissemination.

Logistic regression analysis demonstrated that each standard deviation increase in absolute neutrophil count was associated with more than a fourfold increase in the likelihood of hepatic metastases, while monocytosis was linked to nearly double the risk of bone involvement. In contrast, higher erythrocyte, eosinophil, and lymphocyte counts were independently associated with a reduced likelihood of pleural dissemination. Age-stratified analysis showed that bone and brain metastases were more frequent in younger patients (≤ 50 years), whereas inflammatory indices remained largely independent of age.

The first study's findings suggest that routine CBC-derived ratios reflect distinct "inflammatory fingerprints" associated with metastatic destination in NSCLC: platelet-related mechanisms appear to favor pleural spread, neutrophil-driven inflammation is linked to liver and bone metastases, and variations in the lymphocyte-monocyte balance differentiate bone from brain involvement. Although these markers cannot replace imaging techniques, they represent accessible and low-cost tools that may refine clinical suspicion, guide targeted diagnostic strategies, and provide additional insight into the biological mechanisms underlying organ-specific dissemination, particularly in resource-limited settings.

The second study explores the relationship between histopathological subtype and the initial site of metastatic dissemination in non-small-cell lung cancer (NSCLC), based on the observation that most patients are diagnosed at stage IV, when prognosis is strongly influenced by metastatic patterns. While molecular determinants are increasingly recognized, the role of histopathology in shaping the first site of metastasis remains insufficiently investigated.

In this context, a retrospective analysis was conducted on 364 patients with stage IV NSCLC diagnosed at the OncoHelp Medical Center in Timișoara between 2020 and 2024. All patients underwent a standardized baseline imaging protocol, including contrast-enhanced CT of the chest, abdomen, and pelvis, whole-body PET-CT, and brain MRI, performed within seven days of histological confirmation. Patients were stratified according to histological subtype into adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large-cell carcinoma, and the first metastatic site was defined as the earliest radiologically confirmed location.

The analysis demonstrated a significant association between histological subtype and the initial metastatic site. Adenocarcinoma was more frequently associated with brain metastases compared to squamous cell carcinoma and showed directional tendencies toward bone and adrenal dissemination. In contrast, squamous cell carcinoma was more commonly associated with pleural

metastases as the first site of spread. Large-cell carcinoma did not display a consistent dissemination pattern relative to the other subtypes.

At the molecular level, subgroup analysis within adenocarcinoma revealed that EGFR-mutant tumors were predominantly associated with brain metastases, KRAS-mutant tumors with liver involvement, and ALK-rearranged tumors with bone metastases, suggesting that molecular status further refines organ-specific dissemination patterns.

The second study findings indicate that the first metastatic site in NSCLC follows histology-dependent patterns, with adenocarcinoma favoring hematogenous dissemination and squamous cell carcinoma demonstrating a more locoregional pattern of spread. Incorporating histopathological information into baseline staging may improve diagnostic efficiency and prognostic accuracy.

The third study investigates the interplay between systemic inflammation and tumor molecular profile in shaping the response to immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), addressing the well-recognized limitations of individual biomarkers such as PD-L1 expression in predicting treatment outcomes. In this context, systemic inflammatory indices derived from routine laboratory tests may provide a broader and more integrative perspective on host-tumor immunobiology.

A retrospective study was conducted on 298 patients with stage IIIB-IV NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in a tertiary oncology center between 2022 and 2024. Baseline systemic inflammatory indices, including NLR, PLR, LMR, and SII, were evaluated alongside PD-L1 expression and key molecular alterations (EGFR, KRAS, ALK, TP53). Based on these parameters, patients were stratified into inflammatory-molecular clusters, reflecting distinct biological profiles.

The analysis identified four distinct clusters, each associated with significantly different clinical outcomes. Patients characterized by low systemic inflammation and high PD-L1 expression demonstrated the most favorable outcomes, including higher objective response rates and prolonged survival. In contrast, the cluster defined by high inflammatory burden and EGFR or ALK alterations showed minimal therapeutic response and the shortest survival. Additionally, elevated NLR, PD-L1 expression below 1%, and EGFR mutations were identified as independent predictors of shorter progression-free survival.

A key finding of this study is that an integrated model combining inflammatory indices, PD-L1 expression, and molecular status demonstrated superior predictive performance compared to individual biomarkers alone. This highlights that immunotherapy response is not determined by a single

parameter, but rather by the complex interaction between tumor biology and systemic immune status.

Overall, these results emphasize that integrating systemic inflammatory markers with molecular and immunohistochemical data allows the identification of clinically meaningful NSCLC subgroups with distinct responses to immunotherapy. This multidimensional approach enhances the prediction of ICI outcomes and may improve real-world patient stratification, particularly in settings with limited access to comprehensive molecular profiling.

IV. FINAL CONCLUSIONS

One of the central findings of this research is that metastatic dissemination in NSCLC is not a random phenomenon, but rather follows reproducible, biologically structured patterns. These patterns are influenced not only by tumor histology and molecular profile, but also by the systemic inflammatory status of the host.

The first study demonstrates that systemic inflammatory indices derived from routine hematological parameters reflect distinct, site-specific metastatic signatures. Neutrophil-dominated inflammation is strongly associated with bone and liver metastases, while platelet-related mechanisms are linked to pleural dissemination. In contrast, variations in the lymphocyte-monocyte balance differentiate between bone and brain metastases. These findings highlight the potential of simple, widely available laboratory markers to provide meaningful insight into metastatic behavior.

The second study confirms that histopathological subtype plays a defining role in the initial pattern of metastatic spread. Adenocarcinoma shows a clear tendency toward hematogenous dissemination, particularly to the brain, whereas squamous cell carcinoma is more frequently associated with locoregional extension, especially pleural involvement. Furthermore, molecular alterations refine these patterns, with EGFR mutations favoring cerebral metastases and KRAS mutations associated with hepatic dissemination. This reinforces the concept that metastatic tropism results from the combined effect of histological and molecular tumor characteristics.

The third study extends these observations to therapeutic outcomes, demonstrating that the response to immunotherapy is determined by the interaction between tumor biology and systemic immune status. Patients with low inflammatory burden and high PD-L1 expression show significantly improved outcomes, while those with high inflammation and oncogenic driver mutations exhibit poor response. Importantly, the identification of inflammatory-molecular

clusters highlights that integrated models outperform individual biomarkers in predicting progression-free survival and overall survival.

Taken together, the results of this thesis support a key conceptual shift: lung cancer should not be interpreted through isolated parameters, but rather as a dynamic system in which tumor-intrinsic features and host-related factors continuously interact.

From a clinical perspective, this work demonstrates that:

- routine hematological parameters can serve as accessible biomarkers of disease behavior,
- histopathological subtype remains a fundamental determinant of metastatic patterns,
- and combined inflammatory-
- molecular models offer superior predictive value for treatment outcomes.

These findings have direct translational relevance, particularly in real-world settings where access to advanced molecular profiling may be limited. Integrating low-cost, widely available markers into clinical decision-making may improve diagnostic orientation, refine prognostic stratification, and support more personalized therapeutic approaches.

This doctoral research contributes to a more nuanced understanding of lung cancer biology by bridging the gap between pathology, molecular oncology, and systemic host response. The integrative approach proposed in this thesis provides a solid foundation for future research aimed at developing clinically applicable predictive models and optimizing individualized patient management in lung cancer.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL II - MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ**

VORNICU VLAD-NORIN



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICO-BIOLOGICO-PATOLOGICE ÎN
CANCERUL PULMONAR ȘI TIPARUL DE
DISEMINARE**

Conducător Științific
Prof. Dr. ANCA MARIA CÎMPEAN, MD PhD

**Timișoara
2026**

I. INTRODUCERE

În ciuda progreselor semnificative realizate în ultimii ani în domeniul tehnicilor de diagnostic, al profilării moleculare și al strategiilor terapeutice, cancerul pulmonar continuă să fie asociat cu un prognostic global rezervat. Acest lucru se explică în mare măsură prin comportamentul său biologic agresiv și prin faptul că, de cele mai multe ori, diagnosticul este stabilit în stadii avansate, când diseminarea metastatică este deja prezentă, iar opțiunile curative sunt limitate.

Din perspectivă etiologică, cancerul pulmonar nu mai este privit exclusiv ca o consecință a expunerii la fumul de tutun, ci ca o afecțiune multifactorială, rezultată din interacțiunea complexă dintre factori de mediu, susceptibilitate genetică și mecanisme biologice. Deși fumatul rămâne principalul factor de risc, creșterea incidenței la nefumători subliniază rolul tot mai important al altor factori, precum poluarea aerului, expunerile profesionale și predispoziția genetică.

Un element central evidențiat în introducere este heterogenitatea remarcabilă a cancerului pulmonar. Aceasta se manifestă la mai multe niveluri: clinic, histopatologic și molecular, și influențează direct modul de prezentare al bolii, evoluția acesteia, răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților. Diferențierea dintre cancerul pulmonar non-microcelular și cel microcelular reflectă diferențe biologice fundamentale, însă chiar și în cadrul acestor categorii există o variabilitate considerabilă.

Un alt aspect esențial îl reprezintă dificultatea diagnosticului precoce. Cancerul pulmonar evoluează frecvent în mod silențios, iar stadiile incipiente sunt fie asimptomatice, fie caracterizate prin simptome nespecifice. Ca urmare, un număr important de pacienți se prezintă cu boală local avansată sau metastatică, ceea ce evidențiază necesitatea dezvoltării unor instrumente mai eficiente de predicție și diagnostic.

Introducerea subliniază, de asemenea, importanța tot mai mare a unei abordări integrate a biologiei tumorale. Evaluarea histopatologică rămâne esențială pentru clasificare, în timp ce alterările moleculare au schimbat profund înțelegerea bolii și au permis dezvoltarea terapiilor țintite. În același timp, se acordă o atenție din ce în ce mai mare microambientului tumoral și răspunsului sistemic al gazdei, în special inflamației și modulației imune, recunoscute ca factori majori implicați în progresia tumorală și diseminarea metastatică. Diseminarea metastatică este prezentată ca o caracteristică definitorie și cu impact clinic major în cancerul pulmonar. Boala prezintă tipare preferențiale de răspândire către anumite organe, precum creierul, osul, ficatul și glandele suprarenale. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza acestor tipare nu

sunt pe deplin elucidate și sunt, cel mai probabil, rezultatul unei combinații între proprietățile intrinseci ale tumorii și interacțiunile acesteia cu mediul gazdă.

În mod important, introducerea evidențiază o serie de provocări și controverse încă nerezolvate, printre care capacitatea limitată a parametrilor clinici și patologici actuali de a prezice comportamentul metastatic, discrepanțele frecvente între imagistică, rezultatele histopatologice și evoluția clinică, precum și lipsa unor modele integrative care să coreleze biologia tumorală cu factorii sistemici ai gazdei.

În acest context, teza propune o abordare multidimensională, care tratează cancerul pulmonar ca pe un sistem biologic integrat. Prin corelarea datelor clinice, a caracteristicilor histopatologice, a alterărilor moleculare și a markerilor inflamatori sistemici, cercetarea își propune să ofere o înțelegere mai profundă a progresiei bolii și a tiparelor de diseminare metastatică.

II. PARTEA GENERALA

Cancerul pulmonar rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate prin cancer la nivel global, în mare parte din cauza comportamentului său biologic agresiv și a proporției ridicate de pacienți diagnosticați în stadii avansate. Din punct de vedere epidemiologic, boala reflectă o interacțiune dinamică între expunerile de mediu, factorii de stil de viață (în special fumatul) și susceptibilitatea genetică. Deși fumatul rămâne factorul de risc dominant, numărul tot mai mare de cazuri apărute la nefumători subliniază importanța altor factori implicați, precum poluarea aerului, expunerile profesionale și predispoziția ereditară.

Din perspectivă clinică, cancerul pulmonar se caracterizează printr-o heterogenitate semnificativă. Boala se poate manifesta prin simptome nespecifice sau poate rămâne complet asimptomatică în stadiile incipiente, ceea ce conduce frecvent la întârzieri în diagnostic și la limitarea opțiunilor curative. Manifestările clinice variază de la simptome respiratorii locale până la semne sistemice și complicații metastatice, iar diseminarea la distanță reprezintă adesea prima formă de prezentare. Evaluarea diagnostică necesită o abordare multidisciplinară, care integrează metode imagistice, confirmarea histopatologică și testarea moleculară, în timp ce stadializarea corectă rămâne esențială pentru stabilirea prognosticului și a strategiei terapeutice.

Prognosticul în cancerul pulmonar este influențat de o combinație complexă de factori legați atât de tumoră, cât și de pacient. Stadiul bolii la diagnostic rămâne determinantul principal, însă statusul de performanță, comorbiditățile, localizarea tumorii și manifestările sistemice, precum cașexia,

joacă de asemenea un rol important. Tot mai multe dovezi susțin importanța inflamației sistemice ca factor prognostic, aceasta reflectând interacțiunea dintre biologia tumorală și răspunsul gazdei și contribuind la progresia bolii și la potențialul metastatic.

Clasificarea histopatologică reprezintă un element fundamental în înțelegerea comportamentului cancerului pulmonar. Distincția dintre cancerul pulmonar non-microcelular și cel microcelular este esențială din punct de vedere clinic, NSCLC incluzând adenocarcinomul, carcinomul scuamos și carcinomul cu celule mari, fiecare asociat cu caracteristici morfologice și tipare de diseminare distincte. Gradul de diferențiere tumorală, activitatea proliferativă, prezența necrozei și caracteristicile invazive oferă informații suplimentare despre agresivitatea tumorală și potențialul metastatic.

Dincolo de morfologie, alterările moleculare și genetice au schimbat profund modul în care este înțeles cancerul pulmonar, transformându-l într-o boală stratificată biologic. Anumiți factori oncogeni influențează creșterea tumorală, răspunsul la tratament și tiparele de diseminare. Cu toate acestea, heterogenitatea moleculară, atât între tumori, cât și în interiorul aceleiași tumori, limitează valoarea predictivă a biomarkerilor individuali și subliniază necesitatea unor modele biologice integrate.

Microambientul tumoral apare ca un determinant major al progresiei bolii, incluzând interacțiunile stromale, modularea răspunsului imun și angiogeneza. Comunicarea dintre tumoră și stroma înconjurătoare, infiltratul imun și inflamația cronică contribuie la crearea unui mediu favorabil creșterii și diseminării tumorale. Procesele de angiogeneză și semnalizare prin factori de creștere facilitează, la rândul lor, extinderea tumorală și metastazarea, prin asigurarea accesului vascular și adaptarea la condiții de hipoxie.

Inflamația sistemică reprezintă o verigă esențială între procesele locale tumorale și evoluția globală a bolii. Parametrii hematologici și indicii inflamatori derivați din analize uzuale oferă markeri accesibili ai acestei interacțiuni, reflectând echilibrul dintre activitatea inflamatorie pro-tumorală și răspunsul imun anti-tumoral. Deși indirecte, aceste date oferă informații valoroase despre agresivitatea tumorii și prognostic.

Diseminarea metastatică reprezintă o caracteristică definitorie a cancerului pulmonar și urmează tipare complexe, non-aleatorii. Cele mai frecvente localizări metastatice sunt creierul, osul, ficatul și glandele suprarenale, fiecare având implicații clinice și prognostice distincte. Mecanismele care determină tropismul organ-specific implică atât factori anatomici, cât și biologici, inclusiv căi vasculare, compatibilitate moleculară și interacțiuni mediate imun.

În ciuda progreselor realizate în înțelegerea biologiei cancerului pulmonar, persistă numeroase controverse. Momentul apariției diseminării, rolul celulelor tumorale circulante, contribuția factorilor gazdei și valoarea predictivă a biomarkerilor actuali nu sunt încă pe deplin elucidate. Limitările sistemelor actuale de stadializare și dificultatea de a diferenția între boala oligometastatică și cea sistemică subliniază necesitatea dezvoltării unor modele predictive mai rafinate și mai integrate.

III. PARTEA SPECIALA

Primul studiu pornește de la ipoteza că markerii inflamatori sistemici obținuți dintr-o hemoleucogramă uzuală pot anticipa locul inițial de diseminare al cancerului pulmonar non-microcelular (NSCLC), deși semnăturile specifice fiecărui organ sunt încă insuficient definite. În acest sens, a fost realizată o analiză retrospectivă care a inclus 302 pacienți adulți cu NSCLC în stadiul IV (vârsta medie $60,7 \pm 13,4$ ani, dintre care 80,8% bărbați), tratați în cadrul Centrului OncoHelp din Timișoara în perioada ianuarie 2022 - decembrie 2024. Au fost incluși doar pacienții care prezentau la momentul diagnosticului un singur situs metastatic confirmat imagistic și pentru care existau date hematologice disponibile anterior inițierii tratamentului oncologic.

Au fost analizate raporturile neutrofile/limfocite (NLR), trombocite/limfocite (PLR) și limfocite/monocite (LMR), comparativ între metastazele pleurale, osoase, hepatice și cerebrale, utilizând teste statistice adecvate și modele de regresie logistică standardizate pentru identificarea predictorilor independenți.

Distribuția metastazelor a arătat o predominanță a localizării cerebrale (32,5%), urmată de cea osoasă (28,5%), hepatică (21,9%) și pleurală (17,2%). S-a observat o creștere selectivă a valorilor PLR în cazul metastazelor pleurale, în timp ce LMR a fost semnificativ redus în metastazele osoase și crescut în cele cerebrale. Valorile NLR au fost global crescute, însă diferențele semnificative au fost evidențiate doar în cazul metastazelor osoase și hepatice.

Analiza de regresie a demonstrat că o creștere cu o deviație standard a numărului absolut de neutrofile a fost asociată cu o creștere de peste patru ori a riscului de metastaze hepatice, în timp ce monocitoza a fost corelată cu un risc aproape dublu de metastaze osoase. În același timp, valori mai mari ale eritrocitelor, eozinofilelor și limfocitelor au avut un efect protector independent împotriva diseminării pleurale. Analiza stratificată pe vârstă a evidențiat o

predominanță a metastazelor osoase și cerebrale la pacienții mai tineri (≤ 50 ani), în timp ce profilul inflamator nu a fost influențat semnificativ de vârstă.

Rezultatele primului studiu sugerează că raporturile derivate din hemoleucograma uzuală reflectă veritabile „amprente inflamatorii” asociate cu destinația metastatică în NSCLC: trombocitele sunt implicate predominant în diseminarea pleurală, neutrofilele în metastazele hepatice și osoase, iar echilibrul limfocite-monocite diferențiază metastazele osoase de cele cerebrale. Deși aceste markere nu pot înlocui metodele imagistice, ele pot reprezenta instrumente utile, accesibile și cu cost redus pentru orientarea suspiciunii clinice, ghidarea investigațiilor și înțelegerea mecanismelor biologice ale diseminării organ-specifice, în special în contexte cu resurse limitate.

Al doilea studiu abordează relația dintre tipul histopatologic și locul inițial de diseminare metastatică în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC), pornind de la observația că majoritatea pacienților sunt diagnosticați în stadiul IV, când prognosticul este profund influențat de tiparul de metastazare. Deși rolul factorilor moleculari este bine cunoscut, impactul histopatologiei asupra primului situs metastatic rămâne insuficient explorat.

În acest context, a fost realizată o analiză retrospectivă care a inclus 364 de pacienți cu NSCLC în stadiul IV, diagnosticați la Centrul OncoHelp din Timișoara în perioada 2020-2024. Toți pacienții au beneficiat de un protocol imagistic complet la momentul diagnosticului, incluzând CT torace-abdomen-pelvis, PET-CT și RMN cerebral, efectuate într-un interval de maximum șapte zile de la confirmarea histologică. Pacienții au fost stratificați în funcție de subtipul histopatologic în adenocarcinom, carcinom scuamos și carcinom cu celule mari, iar primul situs metastatic a fost definit ca prima localizare confirmată imagistic.

Analiza a evidențiat o asocierie semnificativă între tipul histologic și localizarea inițială a metastazelor. Adenocarcinomul a fost mai frecvent asociat cu metastaze cerebrale comparativ cu carcinomul scuamos și a prezentat tendințe către diseminare osoasă și adrenală. În contrast, carcinomul scuamos a fost mai frecvent asociat cu metastaze pleurale ca primă manifestare a bolii. Carcinomul cu celule mari nu a evidențiat un tipar consistent de diseminare comparativ cu celelalte subtipuri.

La nivel molecular, analiza subgrupurilor de adenocarcinom a arătat că mutațiile EGFR au fost asociate predominant cu metastaze cerebrale, mutațiile KRAS cu metastaze hepatice, iar rearanjamentele ALK cu metastaze osoase, sugerând că profilul molecular poate rafina suplimentar tiparele de diseminare.

Rezultatele celui de-al doilea studiu indică faptul că primul situs metastatic în NSCLC urmează tipare dependente de histologie, adenocarcinomul fiind asociat predominant cu diseminare hematogenă, în timp ce carcinomul scuamos prezintă o tendință mai pronunțată pentru extensie

locoregională. Integrarea datelor histopatologice în algoritmul de stadializare inițială ar putea îmbunătăți eficiența diagnostică și acuratețea prognostică.

Al treilea studiu investighează modul în care interacțiunea dintre inflamația sistemică și profilul molecular tumoral influențează răspunsul la imunoterapie în cancerul pulmonar non-microcelular avansat (NSCLC), pornind de la limita bine cunoscută a biomarkerilor individuali, precum expresia PD-L1, în predicția rezultatelor terapeutice. În acest context, markerii inflamatori derivați din analize de rutină pot oferi o perspectivă mai amplă asupra relației dintre tumoră și răspunsul imun al gazdei.

A fost realizat un studiu retrospectiv care a inclus 298 de pacienți cu NSCLC în stadiile IIIB-IV, tratați cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICIs) într-un centru oncologic terțiar în perioada 2022-2024. La momentul inițial au fost evaluate principalele indice inflamatorii sistemice (NLR, PLR, LMR și SII), împreună cu expresia PD-L1 și alterările moleculare relevante (EGFR, KRAS, ALK, TP53). Pe baza acestor parametri, pacienții au fost grupați în clustere inflamator-moleculare, reflectând profiluri biologice distincte.

Analiza a evidențiat patru clustere diferite, fiecare asociat cu rezultate clinice semnificativ diferite. Pacienții caracterizați prin inflamație redusă și expresie crescută PD-L1 au prezentat cele mai bune rezultate, cu rate de răspuns obiectiv ridicate și supraviețuire prelungită. În contrast, clusterul dominat de inflamație crescută și mutații EGFR sau ALK a fost asociat cu răspuns terapeutic minim și supraviețuire redusă. De asemenea, NLR crescut, expresia PD-L1 sub 1% și mutațiile EGFR au fost identificați ca factori independenți predictivi pentru o supraviețuire fără progresie mai scurtă.

Un aspect esențial al studiului este demonstrarea faptului că un model integrativ, care combină parametri inflamatori cu expresia PD-L1 și profilul molecular, are o capacitate predictivă superioară biomarkerilor individuali. Acest lucru sugerează că răspunsul la imunoterapie nu este determinat de un singur factor, ci de interacțiunea complexă dintre caracteristicile tumorale și statusul imun sistemic.

În ansamblu, rezultatele subliniază faptul că integrarea markerilor inflamatori sistemici cu datele moleculare și imunohistochimice permite identificarea unor subgrupuri clinice relevante, cu comportament diferit sub tratament imunologic. Această abordare multidimensională poate îmbunătăți stratificarea pacienților și optimiza selecția terapeutică, în special în contexte clinice unde accesul la profilare moleculară extinsă este limitat.

IV. CONCLUZII FINALE

Unul dintre rezultatele centrale ale acestei cercetări este faptul că diseminarea metastatică în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC) nu

reprezintă un fenomen aleator, ci urmează tipare reproductibile, bine structurate din punct de vedere biologic. Aceste tipare sunt influențate nu doar de caracteristicile histologice și profilul molecular al tumorii, ci și de statusul inflamator sistemic al gazdei.

Primul studiu demonstrează că indicii inflamatori sistemici derivați din parametri hematologici de rutină reflectă semnături metastatice distincte, specifice fiecărui organ. Inflamația dominată de neutrofile este strâns asociată cu metastazele osoase și hepatice, în timp ce mecanismele dependente de trombocite sunt corelate cu diseminarea pleurală. În schimb, variațiile raportului limfocite-monocite permit diferențierea între metastazele osoase și cele cerebrale. Aceste rezultate evidențiază potențialul markerilor de laborator simpli, ușor accesibili, de a oferi informații relevante despre comportamentul metastatic.

Al doilea studiu confirmă faptul că subtipul histopatologic joacă un rol esențial în determinarea tiparului inițial de diseminare metastatică. Adenocarcinomul prezintă o tendință clară de diseminare hematogenă, în special către creier, în timp ce carcinomul scuamos este mai frecvent asociat cu extensia locoregională, în special la nivel pleural. În plus, alterările moleculare rafinează aceste tipare, mutațiile EGFR fiind asociate predominant cu metastaze cerebrale, iar mutațiile KRAS cu diseminare hepatică. Aceste observații susțin ideea că tropismul metastatic este rezultatul interacțiunii dintre caracteristicile histologice și cele moleculare ale tumorii.

Al treilea studiu extinde aceste observații la nivelul rezultatelor terapeutice, demonstrând că răspunsul la imunoterapie este determinat de interacțiunea dintre biologia tumorală și statusul imun sistemic al pacientului. Pacienții cu un nivel redus de inflamație și expresie crescută PD-L1 prezintă rezultate semnificativ mai bune, în timp ce cei cu inflamație crescută și mutații oncogenice au un răspuns terapeutic slab. Identificarea clusterelor inflamator-moleculare evidențiază faptul că modelele integrate au o capacitate predictivă superioară biomarkerilor individuali în estimarea supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale.

În ansamblu, rezultatele acestei teze susțin o schimbare conceptuală importantă: cancerul pulmonar nu trebuie interpretat prin prisma unor parametri izolați, ci ca un sistem dinamic în care caracteristicile intrinseci ale tumorii și factorii gazdei interacționează continuu.

Din perspectivă clinică, această lucrare demonstrează că:

- parametri hematologici de rutină pot funcționa ca biomarkeri accesibili ai comportamentului bolii.
- subtipul histopatologic rămâne un determinant fundamental al tiparelor de diseminare metastatică.

- iar modelele integrate inflamator-moleculare oferă o valoare predictivă superioară în evaluarea rezultatelor terapeutice.

Aceste rezultate au o relevanță directă în practica clinică, în special în contexte reale, unde accesul la profilare moleculară extinsă poate fi limitat. Integrarea unor markeri accesibili și cu cost redus în procesul decizional poate îmbunătăți orientarea diagnostică, rafina stratificarea prognostică și susține dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate.

Această cercetare doctorală contribuie la o înțelegere mai profundă și mai nuanțată a biologiei cancerului pulmonar, prin corelarea datelor patologice, moleculare și a răspunsului sistemic al gazdei. Abordarea integrativă propusă oferă o bază solidă pentru viitoare studii orientate către dezvoltarea unor modele predictive aplicabile clinic și optimizarea managementului individualizat al pacienților cu cancer pulmonar.