

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

### IMPACTUL SUBTIPULUI HISTOPATOLOGIC ASUPRA VARIAȚIILOR RĂSPUNSULUI INFLAMATOR SISTEMIC ȘI A MODIFICĂRILOR DE TIP SARCOPENIC ÎN TUMORILE BRONHOPULMONARE

**Doctorand: Mărginean (Mariean) Claudia-Raluca**

**Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Ovidu S. Cotoi**

Cancerul pulmonar rămâne principala cauză neoplazică de deces atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor din întreaga lume, pacienții fiind adesea diagnosticați în stadii avansate ale bolii, când prognosticul este rezervat, iar rata de supraviețuire mult redusă.

Fiziopatologia carcinogenezei bronhopulmonare este una complexă, regăsind adesea modificările inflamatorii locale și sistemice, cât și modificările de tip sarcopenic, ca parte integrantă a fenomenului de cașexie asociat malignității. Adițional, diferitele subtipuri histopatologice de cancer pulmonar prezintă caracteristici individuale, cu impact asupra metabolizării și bioactivării regimurilor terapeutice administrate. Așadar, se impune identificarea precoce a pacienților neoplazici cu modificări inflamatorii și sarcopenice asociate, aceștia prezentând atât o severitate mai crescută a bolii, cât și riscul de a dezvolta mai frecvent reacții adverse asociate regimurilor terapeutice.

Prezenta teză de doctorat a urmărit evaluarea răspunsului inflamator sistemic prin determinarea a nouă biomarkeri eficienți din punct de vedere cost-beneficiu, derivați din analiza Hemoleucogramei, o investigație efectuată de rutină în practica clinică. Biomarkerii inflamatori urmăriți au fost următorii: raportul eozinofile-neutrofile (ENR); raportul neutrofile-limfocite (NLR); raportul derivat neutrofile-limfocite (d-NLR); raportul eozinofile-monocite (EMR); raportul monocite-limfocite (MLR); raportul trombocite-limfocite (PLR); indicele de răspuns inflamator sistemic (SIRI), indicele agregat al inflamației sistemice (AIS) și indicele inflamator sistemic (SII). Identificarea modificărilor sarcopenice a fost realizată cu ajutorul examinărilor Computer-Tomografice, prin cuantificarea ariei musculaturii scheletice de la nivelul regiunii anatomice de referință, vertebra lombară 3 (L3).

Lucrarea de față a urmărit aprofundarea relației dintre procesele inflamatorii și sarcopenice și caracteristicile histopatologice și de stadialitate ale tumorilor bronhopulmonare. În acest sens, ultima parte a cercetării doctorale s-a axat pe integrarea acestor patru caracteristici esențiale ale micromediului tumoral și ale statusului biologic al pacientului într-un scor comun, denumit HISLIS: Scorul compozit de Histologie, Sarcopenie și Inflamație în tumorile bronhopulmonare. Acesta a fost axat pe studiul inter-relației dintre tipul histopatologic și stadiul TNM al tumorii primare, respectiv modificările inflamatorii și sarcopenice asociate,

dorind a trasa o direcție înspre identificarea precoce și personalizarea terapiei pacienților cu crescut de severitate al bolii.

Cercetarea prezentă a fost structurată în patru mari studii.

Primul studiu a fost realizat sub forma unui Review narativ al literaturii de specialitate, axat pe aprofundarea modificărilor inflamatorii și sarcopenice asociate unui diagnostic de malignitate și pe integrarea acestora în fenomenul de cașexie, regăsit adesea la pacienții cu cancer bronhopulmonar.

Studiile numărul doi și numărul trei au fost interconectate, fiind bazate pe urmărirea principalelor modificări inflamatorii întâlnite în rândul pacienților cu cancer bronhopulmonar și pe identificarea unor markeri specifici de severitate ai bolii, ținând cont de o caracteristică cheie a tumorilor, și anume subtipul lor histopatologic. Rezultatele studiului doi au oferit informații științifice valoroase, confirmând intensificarea răspunsului inflamator sistemic odată cu avansarea stadiului TNM tumoral. În acest sens, am observat că în cazul pacienților diagnosticați în stadiul III, ENR ( $p = 0,002$ ), EMR ( $p = 0,006$ ), AISI ( $p = 0,017$ ), numărul de eozinofile ( $p < 0,001$ ) și numărul de trombocite ( $p = 0,022$ ) au prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între diferitele subtipuri histologice. La pacienții diagnosticați în stadiul IV, AISI ( $p = 0,032$ ), SIRI ( $p = 0,036$ ) și SII ( $p = 0,041$ ) au variat semnificativ între subtipurile histologice. AISI și SII având cele mai ridicate niveluri la pacienții cu carcinom adenoscuamos și cele mai scăzute niveluri la cei cu adenocarcinom. În plus, SIRI a fost cel mai ridicat în cazul pacienților cu NSCLC-NOS și a celor cu carcinom adenoscuamos și cel mai scăzut la pacienții cu SCLC. Adițional, numărul de eozinofile a prezentat variații semnificative statistic între subtipurile histologice de NSCLC ( $p = 0,003$ ), acestea fiind semnificativ mai mari la pacienții cu carcinom adenoscuamos și adenocarcinom decât la cei cu NSCLC-NOS.

Studiul trei s-a axat în principal pe identificarea acelor factori independenți predictivi de severitate pentru diferitele subtipuri histopatologice de cancer bronhopulmonar. Așadar, numărul de leucocite ( $p = 0,01$ ), numărul de neutrofile ( $p = 0,011$ ), și sexul masculin ( $p = 0,014$ ) s-au dovedit a fi predictori semnificativi ai severității la pacienții cu NSCLC, în timp ce pentru pacienții cu SCLC numărul acestora a fost mult crescut. Sexul masculin ( $p = 0,0002$ ), BPOC-ul ( $p = 0,0001$ ), nivelurile anormale a patru linii celulare și a șapte indici inflamatori au fost identificați ca predictori de severitate pentru această categorie de pacienți. Ulterior, am observat că predictori de severitate identificați anterior au variat și între subtipurile histopatologice ale NSCLC, cei mai mulți predictori de severitate (4 versus 3) fiind întâlniți în cazul pacienților cu un diagnostic de carcinom scuamos. Aceste constatări sunt deosebit de valoroase, întrucât subiectul histologiei în prognosticul cancerului pulmonar este încă puțin studiat și rămâne o parte esențială a proceselor de carcinogeneză. Din cunoștințele noastre, acesta a fost primul studiu în care nouă markeri inflamatori derivați din analiza Hemoleucogramei au fost analizați și corelați cu subtipul histologic de carcinom pulmonar, crescând astfel gradul de conștientizare referitor la importanța histologiei și a inflamației în evaluarea și gestionarea corectă a pacienților cu cancer.

Ultimul studiu al cercetării doctorale s-a axat pe integrarea modificărilor inflamatorii și sarcopenice alături de tipul histopatologic al tumorii și stadiul TNM al acesteia într-un nou scor de severitate, cu valoare prognostică: HISLIS: Scorul Histologiei, Sarcopeniei și a Modificărilor Inflamatorii în tumorile bronhopulmonare. HISLIS ar putea fi folosit ca instrument de triaj pentru identificarea pacienților oncologici cu risc crescut de severitate încă din momentul diagnosticului initial. Conform HISLIS, pacienții cu un stadiu TNM avansat în momentul diagnosticului initial, respectiv cu sarcopenie asociată au prezentat cele mai ridicate grade de severitate ale bolii, acestea fiind corelate cu modificările inflamatorii sistemice, cele mai puternice corelații fiind întâlnite pentru următorii markeri inflamatori: PLR, NLR, MLR și SIRI. HISLIS este primul scor de acest tip citat în literatura internațională de specialitate, reprezentând un pas esențial pentru stratificarea inițială a pacienților cu cancer bronhopulmonar și personalizarea abordului lor terapeutic, integrând într-o singură variabilă principalele atribute ale micromediului tumoral și caracteristicile clinico-biologice ale pacientului.

Identificarea și integrarea acestor componente esențiale în abordul pacientului oncologic poate reprezenta cheia îmbunătățirii prognosticului pacientului cu cancer bronhopulmonar și dezvoltării medicinei personalizate.

