UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCURESTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

ABORDAREA BIOMEDICALĂ INTEGRAŢIONISTĂ ÎN EVALUAREA ŞI TRATAREA PACIENTULUI CU CANCER PULMONAR

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. (HAB) NICOLAE VERGA

Student-doctorand:
OLIVIAN SAVENCU

2026

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Introducere ... 8

I. Partea generală….11

1. Capitolul 1. Fundamente teoretice ale teoriei sistemelor aplicate în oncologie ... 11

1.1. Introducere în teoria sistemelor și relevanța sa în oncologie ... 11

1.2. Proprietățile sistemelor biologice complexe relevante în oncologie ... 12

1.3. Cancerul ca sistem adaptativ complex ... 15

1.4. Celula tumorală ca sistem adaptativ complex ... 16

1.5. Heterogenitatea tumorală și mecanismele adaptive ... 18

1.6. Implicații pentru oncologia modernă ... 19

2. Capitolul 2. Relația tumoră–gazdă și biomarkerii sistemici în cancerul pulmonar ... 21

2.1. Relația tumoră–gazdă în cancerul pulmonar ... 21

2.2. Interacțiunile dintre sistemul tumoral și răspunsul inflamator al gazdei ... 22

2.3. Compartimentul limfocitar și semnificația sa clinică în cancerul pulmonar ... 23

2.4. Interacțiunile dintre compartimentul electrolitic și subsistemul imuno-inflamator în cancerul pulmonar ... 24

2.5. Eozinofilele, bazofilele și indicii imuno-inflamatori în cancerul pulmonar ... 26

2.5.1. Eozinofilele și imunitatea antitumorală ... 26

2.5.2. Eozinopenia în inflamația sistemică asociată cancerului ... 27

2.5.3. Bazofilele — imunitate de tip 2 și relevanță oncologică ... 28

2.6. Relația dintre inflamație, metabolism și eritropoieză în cancerul pulmonar ... 29

2.7. Biomarkerii hematologici ca expresii ale interacțiunilor sistemice ... 32

II. Contribuţii personale…34

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ... 34

3.1. Relația tumoră–gazdă ca obiect de studiu în cancerul pulmonar ... 34

3.2. Biomarkerii periferici ca instrumente de investigare a relației tumoare–gazdă ... 35

3.3. Ipoteza generală de lucru ... 37

3.4. Obiectivele generale ale cercetării ... 38

4. Metodologia generală a cercetării ... 39

4.1. Designul general al cercetării ... 39

4.2. Populația studiată și sursa datelor ... 39

4.3. Considerații etice ... 40

4.4. Variabilele biologice investigate ... 40

4.5. Strategia statistică generală ... 41

5. Studiul I. Asocierea dintre raportul monocite/limfocite și parametrii eritropoietici la pacienții cu cancer pulmonar ... 43

5.1. Introducere (ipoteză și obiective) ... 43

5.2. Material și metodă ... 49

5.3. Rezultate ... 53

5.4. Discuții ... 60

5.5. Concluzii ... 66

6. Studiul II. Asocierea dintre numărul absolut de eozinofile și bazofile și indicii imuno-inflamatori sistemici la pacienții cu cancer pulmonar ... 67

6.1. Introducere (ipoteză și obiective) ... 67

6.2. Material și metodă ... 72

6.3. Rezultate ... 75

6.4. Discuții ... 81

6.5. Concluzii ... 86

7. Studiul III. Relația dintre concentrațiile serice ale electroliților și markerii imuno-inflamatori la pacienții cu cancer pulmonar ... 87

7.1. Introducere ... 87

7.2. Material și metodă ... 95

7.3. Rezultate ... 98

7.4. Discuții ... 106

8. Concluzii și contribuții personale ... 111

I. Concluzii ... 111

II. Contribuții personale ... 113

Bibliografie ... 115

Anexe ... 124

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Savencu O, Lișcu H-D, Verga N. *Systems Theory in Oncology: A Narrative Review of an Integrative Framework for Understanding Cancer Complexity.* Physiologia. 2025;5(4):48. doi:10.3390/physiologia5040048. https://doi.org/10.3390/physiologia5040048

2. Savencu O, Vulturar CB, Lișcu H-D, Popescu GC, Verga N. *Association Between the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Hemoglobin Levels in Lung Cancer Patients.* In Vivo. 2026;40(4):2351–2358. doi:10.21873/invivo.70011. PMID: 42379741. https://doi.org/10.21873/invivo.70011

3. Savencu O, Lișcu H-D, Verga N. *Associations Between Absolute Eosinophil and Basophil Counts and CBC-Derived Immune-Inflammatory Indices in Lung Cancer Patients: A Cross-Sectional Observational Study.* Cureus - în curs de publicare

Introducere

Cancerul pulmonar reprezintă, conform datelor GLOBOCAN 2022, cel mai frecvent cancer diagnosticat și principala cauză de deces prin cancer la nivel mondial, cu aproximativ 2,5 milioane de cazuri noi și 1,8 milioane de decese înregistrate anual.[1] În pofida progreselor înregistrate în ultimele decenii în domeniul diagnosticului molecular, al imunoterapiei și al tratamentelor țintite, prognosticul bolii rămâne rezervat în stadiile avansate, iar variabilitatea clinică și biologică a pacienților constituie o provocare permanentă pentru practica oncologică.

Înțelegerea modernă a cancerului îl recunoaște ca o boală sistemică, în care interacțiunile dinamice dintre tumoră și organismul gazdă depășesc limitele microambientului tumoral și generează modificări biologice detectabile la nivel periferic [2]. Inflamația sistemică cronică, perturbările metabolismului fierului și tulburările electrolitice sunt fenomene frecvente la pacienții cu cancer pulmonar, cu implicații asupra statusului funcțional, toleranței la tratament, răspunsului la imunoterapie și evoluției clinice. [2-4]

Problema fundamentală abordată în această teză derivă din practica oncologică actuală, unde există o nevoie semnificativă de instrumente precise de evaluare a pacienților și de predicție a evoluției sub tratament. O strategie eficientă pentru dezvoltarea acestor instrumente constă în utilizarea parametrilor deja disponibili, în special a hemoleucogramei complete, care este accesibilă în orice context clinic și în orice etapă a bolii, fără costuri suplimentare. Analiza semnificației biologice a indicilor derivați din hemoleucogramă și a relațiilor acestora cu alți parametri biologici de rutină poate clarifica modul în care mecanismele biologice sunt interconectate în relația tumoră–gazdă și poate sprijini dezvoltarea unor instrumente de evaluare mai cuprinzătoare.

Deși raportul neutrofile/limfocite (NLR) raportul monocite/limfocite (MLR)și raportul trombocite/limfocite (PLR)au fost investigați extensiv ca markeri prognostici în oncologie, relațiile lor cu alți parametri biologici de rutină — parametrii eritropoietici, subpopulațiile granulocitare minore (eozinofile și bazofile) și electroliții serici — rămân

incomplet caracterizate în contextul cancerului pulmonar. [5-7], Această lacună este relevantă pentru practica clinică, deoarece o înțelegere mai profundă a acestor relații poate contribui la identificarea unor tipare biologice cu valoare evaluativă sau predictivă. Cadrul teoretic care fundamentează această abordare — teoria sistemelor aplicată în oncologie și modelul conceptual al relației tumoră–gazdă — este detaliat în capitolele 1 și 2 ale prezentei teze, din Partea generală.

Ipoteza centrală a cercetării este că perturbările biologice asociate cancerului pulmonar reflectă interacțiuni între multiple subsisteme ale organismului gazdă, interacțiuni detectabile indirect prin analiza relațiilor dintre biomarkerii periferici ai subsistemului imuno-inflamator și biomarkeri aparținând altor subsisteme biologice precum compartimentul eritrocitar, compartimentul granulocitar minor și homeostazia electrolitică. Obiectivul general a fost investigarea acestor relații prin trei studii observaționale, retrospective și transversale.

Metodologia statistică a inclus corelații Spearman, corecție FDR (procedura Benjamini-Hochberg), regresie multivariabilă cu erori standard robuste HC3 și analize de corelație parțială pentru evaluarea rolului mediator al compartimentului limfocitar. Aspectele etice ale cercetării au fost respectate în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, iar protocolul de cercetare a fost aprobat de comisia de etică instituțională.

Primul studiu a demonstrat că MLR prezintă asocieri inverse semnificative cu parametrii eritropoietici, mai puternice decât NLR și PLR, sugerând implicarea axei monocit–macrofag în mecanismele legate de eritropoieză [8]. Al doilea studiu a arătat că numărul absolut de eozinofile și bazofile se asociază semnificativ cu indicii imuno-inflamatori, asocieri mediate substanțial de compartimentul limfocitar. Al treilea studiu a delimitat limitele biomarkerilor periferici de rutină în surprinderea interacțiunilor dintre homeostazia electrolitică și răspunsul imun-inflamator, absența asocierilor robuste reprezentând o contribuție la înțelegerea sistemelor homeostatice puternic reglate [9].

Principalele avantaje ale cercetării rezidă în utilizarea exclusivă a analizelor de rutină, fără costuri sau investigații suplimentare, și în caracterul comparativ al abordării, care a permis evaluarea simultană a mai multor indici inflamatori în raport cu același compartiment biologic. Principalele limitări derivă din designul retrospectiv transversal, dimensiunea redusă a cohortelor, caracterul unicentric al datelor și absența unor biomarkeri moleculari suplimentari (hepcidină, feritină, citokine). De asemenea, influența unor factori clinici cu documentare incompletă — corticoterapia sistemică, comorbiditățile inflamatorii,

istoricul de fumat și statusul de performanță ECOG — nu a putut fi documentată sistematic în niciunul dintre cele trei studii.

Studiile viitoare ar trebui să utilizeze un design prospectiv și multicentric, să integreze biomarkeri moleculari suplimentari și să investigheze valoarea predictivă a asocierilor identificate în raport cu răspunsul la tratament și supraviețuire. De asemenea, integrarea perspectivei sistemice în modele computaționale ale relației tumoră–gazdă constituie o direcție de cercetare cu potențial semnificativ pentru avansarea înțelegerii biologiei cancerului pulmonar.

Partea generală a tezei

1. Fundamente teoretice ale teoriei sistemelor aplicate în oncologie

Teoria generală a sistemelor, formulată inițial de Ludwig von Bertalanffy în a doua jumătate a secolului XX, propune studiul relațiilor dintre componente, al organizării și al comportamentului colectiv al ansamblului biologic, dincolo de limitele abordărilor reducționiste centrate pe analiza izolată a componentelor individuale. [10]

Capitolul 1 al tezei sintetizează proprietățile fundamentale ale sistemelor biologice complexe și relevanța lor pentru înțelegerea fenomenelor oncologice. Nonlinearitatea descrie răspunsuri aparent disproporționate la stimuli biologici, explicând, de exemplu, de ce o mutație punctuală într-o genă-cheie poate declanșa procese oncogenice extinse. Interdependența structurală și funcțională evidențiază că funcția biologică a unei componente depinde de contextul rețelei — ilustrată de exemplu prin comportamentul macrofagelor, care pot manifesta efecte antitumorale sau protumorale în funcție de semnalele din microambient. Mecanismele de feedback și reglare completează tabloul, evidențiind că agresivitatea tumorală nu poate fi explicată exclusiv prin suma modificărilor genetice individuale, ci rezultă din interacțiunile dintre multiple componente biologice, precum genom, căi de semnalizare celulară, microambient, sistem imun.[9].

Din perspectiva sistemică a tezei, cancerul poate fi interpretat ca un sistem adaptativ complex, iar celula tumorală ca un subsistem biologic capabil să își reorganizeze funcțiile interne ca răspuns la stimulii microambientali și terapeutici. Din această perspectivă, diferitele compartimente intracelulare — nucleul, mitocondriile, membrana celulară,

reticulul endoplasmatic, exozomii — sunt analizate ca subsisteme biologice interdependente, iar proprietăți precum reprogramarea metabolică, heterogenitatea intratumorală și rezistența terapeutică documentate ca atare în literatură, sunt ca proprietăți emergente ale sistemului tumoral, mai degrabă decât ca efecte ale unor mecanisme moleculare individuale. [11]

Conceptele de medicină de rețea (network medicine) și de module biologice sunt prezentate ca extensii practice ale perspectivei sistemice, cu relevanță directă pentru interpretarea biomarkerilor periferici. [12] Inflamația, metabolismul, hematopoieza și homeostazia electrolitică sunt astfel interpretate ca module biologice distincte, dar funcțional integrate, ale căror interacțiuni sunt mediate de mecanisme de feedback și reglare reciprocă. Biomarkerii periferici nu sunt priviți ca indicatori izolați, ci ca expresii ale perturbărilor din rețele biologice interconectate — o perspectivă care stă la baza întregului demers de cercetare al tezei.

2. Relația tumoră–gazdă și biomarkerii sistemici în cancerul pulmonar

Capitolul 2 construiește cadrul conceptual specific al tezei, integrând datele din literatura de specialitate privind componentele relației tumoră–gazdă relevante pentru cele trei studii originale. Cancerul pulmonar este caracterizat de un răspuns inflamator sistemic susținut, generat de interacțiunile continue dintre celulele tumorale, stroma asociată și sistemul imun al gazdei. Citokinele proinflamatorii — în special IL-6, TNF-α și IL-1β — produc efecte sistemice care depășesc limitele microambientului local, influențând simultan hematopoieza, metabolismul fierului, funcția imună adaptativă și homeostazia mediului intern [2].

Compartimentul limfocitar ocupă o poziție centrală atât clinic, cât și metodologic. Limfopenia este frecvent observată în cancerul pulmonar avansat și reflectă o disfuncție sistemică a răspunsului imun adaptativ, mediată de efectele imunosupresoare ale citokinelor tumorale, de expansiunea populațiilor reglatoare și de efectele citotoxice ale tratamentelor. Din perspectivă metodologică, compartimentul limfocitar are o semnificație particulară pentru biomarkerii derivați din hemoleucogramă, deoarece NLR, MLR și PLR au același numitor — limfocitele. Orice fenomen care influențează limfocitele va influența simultan toți cei trei indici, indiferent de variațiile componentelor mieloide sau

trombocitare. Această observație are implicații directe asupra interpretării asocierilor dintre alte subpopulații leucocitare și indicii inflamatori.

Eozinofilele și bazofilele sunt prezentate ca subpopulații granulocitare minore, cu funcții imunologice distincte și o dinamică proprie în contextul inflamației tumorale. Eozinofilele dispun de mecanisme citotoxice directe asupra celulelor neoplazice, iar eozinofilia periferică pretratament a fost asociată cu răspunsuri mai bune la imunoterapia cu inhibitori de checkpoint în NSCLC [13]. Eozinopenia, în schimb, poate reprezenta expresia unui răspuns de stres sistemic sever, mediat de cortizol și de citokine proinflamatorii. Bazofilele, deși sunt cea mai rară populație leucocitară circulantă, au capacitatea de a secreta IL-4, IL-13 și histamină și au fost identificate în microambientul mai multor tumori solide, inclusiv în adenocarcinomul pulmonar [14].

Relația dintre inflamație, metabolism și eritropoieză este analizată prin prisma axei IL-6–hepcidină–ferroportină [15, 16]. Stimularea sintezei hepatice de hepcidină de către IL-6 determină inhibarea ferroportinei și retenția fierului la nivelul sistemului reticuloendotelial, reducând disponibilitatea acestuia pentru eritropoieză și contribuind la anemia de boală cronică. Sistemul monocit–macrofag joacă un rol central în aceste procese, prin funcția sa de reciclare a fierului din eritrocitele senescente și prin sensibilitatea sa la semnalele inflamatorii care modifică distribuția fierului [17]. Homeostazia electrolitică, în cele din urmă, este prezentată ca un subsistem puternic reglat, în care interacțiunile cu sistemul imun — documentate predominant la nivel experimental (rolul Ca^{2+} în activarea limfocitelor T [18], al K^{+} în funcționarea canalelor ionice ale celulelor imune [19], al Na^{+} în modularea diferențierii Th17 [20]) — pot să nu fie reflectate adecvat de variațiile electroliților serici.

Contribuții personale

3. Ipoteze de lucru şi obiective generale

Ipoteze de lucru

Ipoteza generală a tezei este că perturbările asociate cancerului pulmonar implică interacțiuni între multiple subsisteme biologice ale organismului gazdă, interacțiuni detectabile indirect prin analiza relațiilor dintre biomarkerii periferici ai subsistemului imuno-inflamator și biomarkeri aparținând altor subsisteme - compartimentul eritrocitar, compartimentul granulocitar minor și homeostazia electrolitică. Din aceasta derivă trei ipoteze de lucru:

(1) MLR prezintă o asociere inversă mai puternică cu hemoglobina și hematocritul comparativ cu NLR și PLR, datorită rolului particular al axei monocit–macrofag în reglarea metabolismului fierului;

(2) Numărul absolut de eozinofile și bazofile prezintă asocieri inverse cu indicii imuno-inflamatori, fenomen mediat predominant prin covariația cu compartimentul limfocitar;

(3) Concentrațiile serice ale electroliților sunt asociate cu modificări ale compartimentului imuno-inflamator periferic, reflectând interacțiunile dintre homeostazia electrolitică și răspunsul imun sistemic în contextul cancerului pulmonar.

Obiective

(1) Evaluarea relației dintre indicii imuno-inflamatori derivați din hemoleucogramă și parametrii eritropoietici.

Scop: Determinarea măsurii în care MLR se asociază cu parametrii eritropoietici, comparativ cu NLR și PLR, ca posibil indicator indirect al implicării mecanismelor mediate de monocite/macrofage în anemia asociată inflamației cronice la pacienții cu cancer pulmonar.

Metoda utilizată: studiu observațional retrospectiv (Studiul I, capitolul 4 al rezumatului), cu corelații Spearman între indicii inflamatori și parametrii eritropoietici, precum și analize de sensibilitate pe subgrupuri clinice relevante.

(2) Investigarea asocierilor dintre subpopulațiile granulocitare minore (eozinofile, bazofile) și indicii imunoinflamatori.

Scop: Evaluarea asocierii dintre numărul absolut de eozinofile și bazofile și indicii imuno-inflamatori (NLR, MLR, PLR) la pacienții cu cancer pulmonar.

Metoda utilizată: Studiu observațional retrospectiv (Studiul II, capitolul 5 al rezumatului), cu corelații Spearman, corelații parțiale controlate pentru limfocite, corecție FDR și regresie multivariabilă.

(3) Evaluarea relației dintre concentrațiile serice ale electroliților și markerii imunoinflamatori periferici.

Scop: Determinarea gradului în care variațiile electroliților serici de rutină reflectă interacțiunile documentate experimental dintre homeostazia ionică și funcția imună.

Metoda utilizată: Studiu observațional retrospectiv (Studiul III, capitolul 6 al rezumatului), cu corelații Spearman, regresie multivariabilă și analiză de sensibilitate pe subgrupul fără chimioterapie activă.

4. Metodologia generală a cercetării

Toate cele trei studii au un design observațional, retrospectiv și transversal, utilizând date clinice și biologice colectate în practica curentă a centrului oncologic MedEuropa Oradea, din perioada ianuarie 2016 – decembrie 2025. Sursa principală de date a fost hemoleucograma completă cu formulă leucocitară (incluzând parametrii eritropoietici -hemoglobină și hematocrit), completată, după caz, cu ionograma serică. Criteriile de includere și excludere au fost definite pentru fiecare studiu în parte pentru a asigura omogenitatea populațiilor studiate și relevanța biologică a determinărilor utilizate. Au fost incluși exclusiv pacienți adulți (≥18 ani) cu diagnostic confirmat de cancer pulmonar și cu seturi complete de determinări biologice disponibile pentru variabilele de interes. Au fost excluși pacienții cu date incomplete, înregistrări duplicate sau incongruențe temporale între determinări. Abordarea complete-case a fost utilizată în toate studiile.

Variabilele biologice investigate pot fi clasificate pe subsisteme: subsistemul imuno-inflamator — leucocite totale, neutrofile, limfocite, monocite, trombocite, NLR, MLR, PLR; compartimentul eritrocitar — hemoglobină (g/dL), hematocrit (%); compartimentul granulocitar minor — eozinofile absolute, bazofile absolute, ELR (eozinofile/limfocite), BLR (bazofile/limfocite); homeostazia electrolitică — sodiu, potasiu, calciu, magneziu, clor serice; variabile de ajustare — vârstă, sex, creatinină serică, statusul chimioterapiei active la momentul recoltării.

Strategia statistică generală a inclus: analiza descriptivă cu evaluarea distribuției prin testul Shapiro-Wilk și inspecție grafică a histogramelor; corelații Spearman pentru evaluarea asocierilor bivariate, adecvate distribuțiilor non-normale identificate sistematic în toate studiile; corecție FDR prin procedura Benjamini-Hochberg pentru testări multiple, cu aplicare simultană la setul complet de teste principale al fiecărui studiu; modele de regresie liniară multivariabilă cu transformare logaritmică a variabilelor dependente și erori standard robuste HC3, ajustate pentru vârstă, sex, creatinină serică și statusul chimioterapiei; analize de corelație parțială prin regresia reziduurilor pentru evaluarea rolului mediator al compartimentului limfocitar; analize de sensibilitate pe subgrupuri clinice relevante (fără chimioterapie, subgrup NSCLC, fără metastaze pulmonare). Toate analizele au fost efectuate în Python versiunea 3.11.

Aspectele etice ale cercetării au fost respectate în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki. Datele au fost colectate retrospectiv din înregistrările medicale electronice, anonimizate înainte de analiză și utilizate exclusiv în scop științific iar protocolul de cercetare a fost aprobat de comisia de etică instituțională. Natura retrospectivă și utilizarea exclusivă a datelor de rutină nu au implicat riscuri suplimentare pentru pacienți și nu au necesitat consimțământ informat individual.

5. Asocierea dintre raportul monocite/limfocite și parametrii eritropoietici la pacienții cu cancer pulmonar

Anemia reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații hematologice ale cancerului pulmonar, cu o prevalență care crește odată cu progresia bolii. Fiziopatologia sa este multifactorială, incluzând efecte directe ale tratamentelor oncologice, infiltrare medulară, pierderi sangvine și anemia de boală cronică secundară inflamației sistemice [3].

Mecanismele inflamatorii care contribuie la anemia de boală cronică implică în mod particular sistemul monocit–macrofag, prin rolul său în reciclarea fierului și prin sensibilitatea sa la semnalele inflamatorii care modifică axa IL-6–hepcidină–ferroportină [15-17]. Deși relația dintre inflamație și anemie este bine documentată la nivel mecanistic, există relativ puține studii care să investigheze direct relația dintre indicii derivați din hemoleucogramă și parametrii eritropoietici, în special în cazul MLR, mai puțin studiat decât NLR și PLR.

Studiul a inclus 90 de pacienți adulți cu diagnostic confirmat de cancer pulmonar (74 NSCLC, 12 SCLC, 4 metastaze pulmonare), evaluați în regim ambulator la centrul oncologic MedEuropa Oradea, cu hemoleucogramă completă și valori ale hemoglobinii și hematocritului, determinate înainte de inițierea radioterapiei și în absența chimioterapiei sau a imunoterapiei active. Vârsta medie a fost de 64,4 ± 7,1 ani, cu predominanță masculină (77,8%). Distribuția stadiilor tumorale a fost predominant avansată (stadiile III–IV la 76,7% dintre pacienți). Au fost calculați indicii NLR, MLR și PLR, iar asocierile cu hemoglobina și hematocritul au fost evaluate prin corelații Spearman.

Analiza a evidențiat asocieri selective între indicii inflamatori și parametrii eritropoietici. MLR a prezentat corelații inverse moderate și semnificative cu hemoglobina ($\rho = -0,34$; $p = 0,001$) și hematocritul ($\rho = -0,31$; $p = 0,003$). PLR a prezentat asocieri inverse de magnitudine mai redusă (hemoglobina: $\rho = -0,24$; $p = 0,026$; hematocritul: $\rho = -0,25$; $p = 0,019$). NLR nu a evidențiat asocieri semnificative cu parametrii eritropoietici (hemoglobina: $\rho = -0,12$; $p = 0,251$; hematocritul: $\rho = -0,12$; $p = 0,248$). Hemoglobina și hematocritul au prezentat o corelație pozitivă foarte puternică ($\rho = 0,97$; $p < 0,001$), reflectând relația fiziologică strânsă dintre cei doi parametri. Asocierile MLR–Hb și MLR–Ht au fost robuste în analizele de sensibilitate efectuate după excluderea metastazelor pulmonare și în subgrupul de NSCLC. Studiul I a confirmat ipoteza de lucru.

Superioritatea MLR față de NLR derivă din absența oricărei asocieri semnificative pentru NLR, mai degrabă decât dintr-o diferență de magnitudine între două corelații semnificative. Rezultatele sunt compatibile cu implicarea particulară a componentei monocit–macrofag în mecanismele inflamatorii legate de eritropoieză: monocitele participă la reciclarea fierului din eritrocitele senescente, iar în condiții inflamatorii, activarea persistentă a acestora favorizează retenția fierului la nivelul compartimentului reticuloendotelial. Astfel, MLR surprinde o dimensiune biologică distinctă față de NLR și PLR, reflectând implicarea componentei monocitare în perturbarea metabolismului

fierului și a eritropoiezei în cancerul pulmonar. Dintr-o perspectivă sistemică, anemia observată nu poate fi interpretată exclusiv ca o consecință izolată a bolii neoplazice, ci ca expresia unei perturbări simultane a mai multor subsisteme biologice interconectate.

6. Asocierea dintre numărul absolut de eozinofile și bazofile și indicii imuno-inflamatori sistemici la pacienții cu cancer pulmonar

Hemoleucograma completă include, pe lângă populațiile celulare majore, două subpopulații granulocitare minore — eozinofilele și bazofilele — uneori omise din interpretarea clinică de rutină. Cu toate acestea, aceste celule dețin funcții imunologice distincte cu relevanță oncologică [21]. Eozinofilele exercită efecte citotoxice directe asupra celulelor neoplazice prin eliberarea conținutului granular și participă la recrutarea limfocitelor T CD8+ prin secreția de chemokine [21]. Eozinofilia periferică pretratament a fost asociată cu răspunsuri mai bune la inhibitorii de checkpoint imun în NSCLC [13, 22, 23]. Bazofilele au fost documentate în asociere cu cancerul pulmonar [14], iar prin secreția de IL-4 și IL-13 pot polariza macrofagele asociate tumorii către un fenotip M2 protumoral [24]. Relația dintre aceste subpopulații și indicii imuno-inflamatori clasici rămânea însă necaracterizată, în special în ceea ce privește rolul mediator al compartimentului limfocitar.

Studiul a inclus 72 de pacienți cu cancer pulmonar primar (carcinom scuamos 40,3%, adenocarcinom 27,8%, tumori neuroendocrine 26,4%, NSCLC NOS 5,6%), evaluați pretratament. Au fost calculați NLR, MLR, PLR, ELR (eozinofile/limfocite) și BLR (bazofile/limfocite). Asocierile bivariate au fost evaluate prin corelații Spearman cu corecție FDR (procedura Benjamini-Hochberg). Pentru a caracteriza rolul mediator al compartimentului limfocitar, au fost calculate corelații parțiale controlate pentru numărul de limfocite. A fost construit un model de regresie multivariabilă pentru log(MLR), ajustat pentru chimioterapia activă, vârstă și sex, cu erori standard robuste HC3. O analiză de sensibilitate a fost realizată în subgrupul pacienților fără chimioterapie activă (n = 38).

Eozinofilele au prezentat corelații inverse semnificative cu NLR ($\rho = -0,295$; p FDR = 0,024) și MLR ($\rho = -0,346$; p FDR = 0,012), fără asociere semnificativă cu PLR după corecția FDR. Bazofilele au prezentat o asociere inversă semnificativă cu NLR ($\rho = -0,336$; p FDR = 0,012), fără asocieri semnificative cu MLR sau PLR după corecția FDR.

Analiza tertilelor bazofilelor a evidențiat un gradient semnificativ pentru NLR (Kruskal-Wallis p = 0,014), cu tertila inferioară prezentând valori ale NLR semnificativ mai mari decât cele ale tertilelor T2 și T3. Rapoartele normalizate ELR și BLR nu au demonstrat asocieri semnificative cu niciun indice imuno-inflamator după corecția FDR (toate p FDR > 0,14). Atât eozinofilele (ρ = +0,305; p = 0,009), cât și bazofilele (ρ = +0,264; p = 0,025) au covariat pozitiv cu limfocitele. Corelațiile parțiale controlate pentru limfocite au arătat atenuarea substanțială a asocierii eozinofile → MLR (ρ parțial = −0,143; p = 0,231; atenuare 59%) și atenuarea parțială a asocierii bazofile → NLR (ρ parțial = −0,233; p = 0,047; atenuare 31%). Asocierea eozinofile → MLR a rezistat ajustării multivariabile (β = −0,152; IC 95%: −0,250 – −0,053; p = 0,004), iar chimioterapia activă a contribuit semnificativ la variabilitatea MLR (β = +0,553; p = 0,002). Astfel, studiul II a confirmat parțial ipoteza de lucru.

Rezultatele susțin ipoteza că asocierile observate sunt mediate predominant prin compartimentul limfocitar: un mediu inflamator tumoral care determină limfopenie tinde să fie asociat simultan cu valori scăzute de eozinofile/bazofile și valori crescute de NLR/MLR, mai degrabă decât printr-o relație directă între subpopulațiile granulocitare minore și componentele mieloide. Dispariția semnalului pentru ELR și BLR când se normalizează pentru limfocite este consistentă cu această ipoteză. Limfopenia poate reprezenta nodul central al reorganizării sistemului leucocitar periferic în cancerul pulmonar, influențând simultan multiple compartimente ale imunității înnăscute și adaptative.

7. Relația dintre concentrațiile serice ale electroliților și markerii imuno-inflamatori la pacienții cu cancer pulmonar

Electroliții participă la procese biologice esențiale cu relevanță imunologică: calciul mediază activarea limfocitelor T prin fluxuri intracelulare și activarea căilor calcineurină–NFAT [18]; potasiul influențează funcționarea canalelor ionice ale celulelor imune și, în concentrații extracelulare crescute (caracteristice microambientului tumoral), poate inhiba funcția efectoare a limfocitelor T [18, 19]; sodiul poate modula diferențierea limfocitelor Th17 [20]; magneziul contribuie la proliferarea și activarea limfocitelor; neutrofilele utilizează ionii de clor în generarea acidului hipocloros prin mieloperoxidază. Tulburările

electrolitice — hiponatremia (frecventă în SCLC prin SIADH), hipercalcemia, dereglările potasiului — sunt complicații frecvente în cancerul pulmonar [4]. Cu toate acestea, relațiile dintre electroliții serici și markerii imuno-inflamatori periferici rămân insuficient investigate în cancerul pulmonar.

Studiul a inclus 59 de pacienți cu cancer pulmonar (NSCLC 71,2%, SCLC 23,7%), evaluați anterior inițierii radioterapiei, cu hemoleucogramă completă și determinări serice simultane ale sodiului, potasiului, calciului, magneziului și clorului. Au fost evaluate corelațiile Spearman între electroliți și populațiile leucocitare (neutrofile, limfocite, monocite, eozinofile, bazofile) și, respectiv, markerii imunoinflamatori (NLR, MLR, PLR). Modelele de regresie multivariabilă pentru log(NLR), log(MLR) și log(PLR) au inclus sodiu și potasiu standardizați, ajustare pentru vârstă, sex, creatinină serică și chimioterapie activă. A fost aplicată corecția FDR pentru toate analizele secundare multiple. O analiză de sensibilitate a fost realizată după excluderea pacienților aflați sub chimioterapie activă (n = 31).

Analizele de corelație nu au evidențiat asocieri semnificative între niciunul dintre electroliții investigați și markerii imuno-inflamatori NLR, MLR sau PLR. Majoritatea coeficienților Spearman au avut valori apropiate de zero. Singura asociere care a atins pragul nominal de semnificație statistică a fost cea dintre calciul seric și numărul de bazofile ($\rho = -0{,}334$; $p = 0{,}046$), fără să rămână semnificativă după corecția FDR. Modelele de regresie multivariabilă nu au identificat electroliți ca predictori independenți semnificativi pentru niciun indice imuno-inflamator, cu excepția chimioterapiei active, care a rămas asociată independent cu valori mai mari ale MLR ($\beta = +0{,}534$; $p = 0{,}006$). Analiza de sensibilitate în subgrupul fără chimioterapie activă a confirmat absența unor relații robuste (toate corelațiile au avut $p > 0{,}05$). Comparația markerilor imuno-inflamatori în funcție de statusul chimioterapic a evidențiat valori semnificativ mai crescute ale MLR (0,53 vs. 0,34; $p = 0{,}008$) și ale monocitelor (750 vs. 600/μL; $p = 0{,}018$) la pacienții aflați în chimioterapie activă. Astfel, studiul III nu a confirmat ipoteza de lucru.

Absența asocierilor consistente nu neagă existența unor interacțiuni biologice între homeostazia electrolitică și răspunsul imun-inflamator, ci sugerează că acestea nu sunt reflectate adecvat de variațiile electroliților serici, determinați în practica clinică de rutină. Concentrațiile serice ale electroliților sunt menținute în limite relativ înguste prin mecanisme homeostatice complexe — reglare renală, axe endocrine, transport membranar

activ — care contribuie la limitarea variațiilor extracelulare chiar în prezența unor perturbări patologice. Valorile determinate în sângele periferic reflectă astfel atât influența proceselor patologice, cât și eficiența sistemelor de reglare compensatorie. Biomarkerii imuno-inflamatori periferici și electroliții serici par să fie expresii ale unor procese biologice distincte, insuficient cuplate la nivelul parametrilor de rutină accesibili. Interacțiunile documentate experimental dintre electroliți și funcția imună se desfășoară predominant la nivelul distribuției ionice intracelulare și al fluxurilor transmembranare, inaccesibile prin determinările serice uzuale.

Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Cercetarea și-a atins obiectivele propuse: pentru fiecare dintre cele trei subsisteme biologice investigate au fost caracterizate relațiile cu markerii imuno-inflamatori periferici, identificând atât asocieri semnificative — în cazul compartimentului eritrocitar și al celui granulocitar minor — cât și absența unor relații robuste, în cazul homeostaziei electrolitice.

Prin integrarea rezultatelor celor trei studii, teza propune o perspectivă sistemică asupra relației tumoră–gazdă în cancerul pulmonar, în care biomarkerii derivați din hemoleucograma completă sunt utilizați ca indicatori indirecți ai interacțiunilor dintre subsisteme biologice distincte ale organismului. Această perspectivă, fundamentată pe teoria sistemelor prezentată în Capitolul 1, poate constitui un punct de plecare pentru studii viitoare cu design prospectiv, cohorte mai extinse și biomarkeri moleculari suplimentari (hepcidină, feritină, IL-6, profil citokinic, fenotipare imunologică detaliată).

Principalele avantaje ale cercetării rezidă în utilizarea exclusivă a parametrilor disponibili, fără costuri sau investigații suplimentare, față de practica oncologică de rutină, și în caracterul comparativ al abordării — evaluând simultan mai mulți indici inflamatori în raport cu același compartiment biologic. Principalele dezavantaje derivă din designul retrospectiv transversal, care nu permite stabilirea cauzalității sau a direcției relațiilor temporale, din dimensiunea relativ redusă a cohortelor și din caracterul unicentric al datelor, care pot limita generalizarea concluziilor. Lipsa unor biomarkeri moleculari suplimentari (hepcidină, feritină, eritropoietină, citokine, distribuție ionică intracelulară) limitează posibilitatea de a caracteriza mecanistic relațiile identificate. De asemenea, influența unor factori clinici cu documentare incompletă — corticoterapia sistemică,

comorbiditățile inflamatorii, istoricul de fumat și statusul de performanță ECOG — nu a putut fi documentată sistematic în niciunul dintre cele trei studii.

Studii viitoare ar trebui să adopte un design prospectiv și multicentric, să integreze biomarkeri moleculari suplimentari și să includă evaluări longitudinale. Direcţii viitoare includ de asemenea validarea prospectivă a asocierilor identificate și explorarea valorii lor predictive pentru răspunsul la tratament. Pentru homeostazia electrolitică, sunt necesare evaluări ale distribuției ionice intracelulare și determinări ale fluxurilor ionice transmembranare, care să depășească limitele impuse de mecanismele homeostatice puternice ale electroliților serici. Integrarea perspectivei sistemice în modelele computaționale și matematice ale relației tumoră–gazdă reprezintă o direcție cu potențial semnificativ pentru înțelegerea biologiei cancerului pulmonar.

Contribuții personale

Contribuțiile personale ale prezentei teze derivă din investigarea sistematică a relației tumoră–gazdă în cancerul pulmonar prin analiza asocierilor dintre subsistemul imuno-inflamator — caracterizat prin markerii derivați din hemoleucogramă (NLR, MLR, PLR) — și trei subsisteme biologice distincte ale organismului gazdă: compartimentul eritrocitar (hemoglobină și hematocrit), compartimentul granulocitar minor (eozinofile și bazofile absolute, ELR, BLR) și homeostazia electrolitică (sodiu, potasiu, calciu, magneziu, clor).

Primul studiu a demonstrat că MLR prezintă asocieri inverse semnificative cu parametrii eritropoietici (Hb: $\rho = -0{,}34$; Ht: $\rho = -0{,}31$), mai puternice decât NLR (nesemnificativ) și PLR, contribuind la caracterizarea implicării diferențiale a axei monocit–macrofag în mecanismele legate de eritropoieză. Asocierile au fost robuste în analizele de sensibilitate în subgrupul NSCLC și după excluderea metastazelor pulmonare.

Al doilea studiu a adus două contribuții complementare: (a) demonstrarea că numărul absolut de eozinofile și bazofile prezintă asocieri inverse semnificative cu indicii imuno-inflamatori (eozinofile → NLR: $\rho = -0{,}295$; eozinofile → MLR: $\rho = -0{,}346$, rezistând ajustării multivariabile; bazofile → NLR: $\rho = -0{,}336$), și (b) evidențierea că informația relevantă rezidă în valorile absolute, nu în rapoartele normalizate față de limfocite (ELR, BLR — nesemnificative după FDR), iar asocierile sunt substanțial mediate prin compartimentul limfocitar (atenuare eozinofile → MLR: 59%; bazofile → NLR:

31%), sugerând că limfopenia reprezintă nodul central al reorganizării sistemului leucocitar periferic în cancerul pulmonar.

Al treilea studiu a delimitat limitele biomarkerilor periferici de rutină în surprinderea interacțiunilor dintre homeostazia electrolitică și răspunsul imun-inflamator în cancerul pulmonar, precum și absența asocierilor robuste după corecția FDR, ceea ce reprezintă ea însăși o contribuție la înțelegerea sistemelor homeostatice puternic reglate.

Rezultatele celor trei studii au fost integrate într-o perspectivă sistemică unitară asupra relației tumoră–gazdă în cancerul pulmonar, propunând biomarkerii derivați din hemoleucograma completă drept indicatori indirecți ai interacțiunilor dintre subsisteme biologice distincte ale organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.

2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-899.

3. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133(1):40-50.

4. Berardi R, Torniai M, Lenci E, Rinaldi S. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. J Cancer Metastasis Treat. 2019;5:79.

5. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106(6):dju124.

6. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. PLoS One. 2014;9(10):e108062.

7. Zhang H, Gao L, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:22618.

8. Savencu O, Vulturar CB, Lișcu HD, Verga N, Popescu GC. Asocierea dintre raportul monocite-limfocite și nivelurile de hemoglobină la pacienții cu cancer pulmonar. In Vivo. 2026;40(4):2351-2358.

9. Savencu O, Lișcu H-D, Verga N. Systems Theory in Oncology: A Narrative Review of an Integrative Framework for Understanding Cancer Complexity. Physiologia. 2025;5(4):48.

10. Bertalanffy LV. General System Theory: Foundations, Development, Applications. New York: George Braziller; 1968.

11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-674.

12. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet. 2011;12(1):56-68.

13. Alves A, Dias M, Campainha S, Barroso A. Peripheral blood eosinophilia may be a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. J Thorac Dis. 2021;13:2716-2727.

14. Anthony HM. Blood basophils in lung cancer. Br J Cancer. 1982;45(2):209-216.

15. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremic anemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113(9):1271-1276.

16. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004;306(5704):2090-2093.

17. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature. 2013;496(7446):445-455.

18. Feske S, Wulff H, Skolnik EY. Ion channels in innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 2015;33:291-353.

19. Eil R, Vodnala SK, Clever D, et al. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. Nature. 2016;537(7621):539-543.

20. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature. 2013;496(7446):518-522.

21. Grisaru-Tal S, Rothenberg ME, Munitz A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy. Nat Immunol. 2022;23:1309-1316.

22. Takeuchi E, Kondo K, Okano Y, Ichihara S, Kunishige M, Kadota N, et al. Pretreatment eosinophil counts as a predictive biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Thorac Cancer. 2023;14:3042-3050.

23. Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al. Myeloid Cells and Related Chronic Inflammatory Factors as Novel Predictive Markers in Melanoma Treatment with Ipilimumab. Clin Cancer Res. 2015;21(24):5453-5459.

24. Marone G, Gambardella AR, Mattei F, Mancini J, Schiavoni G, Varricchi G. Basophils in tumor microenvironment and surroundings. Adv Exp Med Biol. 2020;1224:21-34.