

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș"
din Arad

ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

Arad 2026



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Importanța corelației între $TNF\alpha$ și biomarkerii tumorali în cancerul gastric

Doctorand: **Roșu Mihai Cătălin**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Totolici Bogdan Dan**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

PhD THESIS SUMMARY

The importance of the correlation between $TNF\alpha$ and tumor markers in gastric cancer

PhD Student: **Roşu Mihai Cătălin**

Scientific supervisor: **Prof. univ. dr. Totolici Bogdan Dan**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

Cuprins

INTRODUCERE.....	1
PARTEA GENERALĂ.....	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
PARTEA SPECIALĂ.....	6
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	6
1. IPOTEZA DE LUCRU, SCOP, OBIECTIVE GENERALE	6
2. METODOLOGIA GENERALĂ.....	8
2.1 Model de studiu.....	8
2.2 Context si participanți.....	8
2.3 Generalitățile pacienților	10
2.4. Variabile de studiu.....	12
2.5. Parametri de laborator	12
3. Analiza statistică.....	14
3.1. Caracteristicile populației și parametrii de laborator	16
3.2. Analiza de corelație pentru TNF-a	20
3.2.1. Analiza lotului de studiu	20
3.2.2. Analiza comparativă.....	22
3.3. Analiza TNF-a în cadrul subgrupurilor de pacienți	25
3.3.1. Subtipurile histologice	25
3.3.2. Analiza în funcție de stadiu de boală	27
4.0 Discuții.....	28
4.1 Concluzii.....	30
ORIGINALITATEA TEZEI ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE.....	33
BIBLIOGRAFIE.....	34
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE	Error! Bookmark not defined.
Articole publicate în extenso ca rezultat al cercetării doctorale ..	Error!
Bookmark not defined.	

ABREVIERI UTILIZATE IN TEZĂ

- **TNF- α** - Factorul de necroză Tumorală alfa
- **CEA** - Antigen carcinoembrionar
- **5-FU** - 5-fluoro-uracil
- **HER-2** – Receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman
- **VEGFR-2** - Factor de creștere vasculara endoteliala 2
- **GCO** - Observator mondial pentru cancer
- **IARC** – Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului
- **H. pylori** – Helicobacter pylori
- **PAI** – Insula de patogenitate cag
- **PI3K - Fosfatidilinositol-3-kinaza**
- **AKT** - Protein kinaza T
- **mTOR** – Mammalian target of rapamycin
- **MAPK** – Cale de semnalizare celulară implicată în cancer
- **MSI** – Instabilitate microsatelită
- **MMR** – Sistemul de reparare a erorilor de replicare a ADN-ului
- **SIADH** – Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic
- **ACTH** – Hormon adrenocorticotropic
- **CT** – Tomografie computerizată
- **RMN** – Rezonanță magnetică nucleară
- **EUS** – Ecografie endoscopică
- **PET-CT** – Tomografie cu emisie de pozitroni combinată cu tomografie computerizată
- **EMR** – Rezecție endoscopică mucosală
- **ESD** – Disecție submucoasă endoscopică
- **MAGIC** – Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
- **ECF** – Epirubicină, Cisplatină și Fluorouracil
- **FLOT** – Docetaxel, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin
- **FLOT4** – Studiu clinic pentru regimul FLOT
- **OS** – Supraviețuire globală (Overall Survival)
- **SUA** – Statele Unite ale Americii
- **JGCA** – Asociația Japoneză pentru Cancerul Gastric
- **PD-1** – Programmed Death-1
- **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network
- **AJCC** – American Joint Committee on Cancer
- **NK** – Celule natural-killer

- **EGD** – Endoscopie digestivă superioară
- **ATI** – Anestezie și Terapie Intensivă
- **SCJU** – Spitalul Clinic Județean de Urgență
- **UVVG** – Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”
- **ILAC** – Cooperarea Internațională pentru Acreditarea Laboratoarelor
- **MDCT** – Tomografie computerizată cu rânduri multiple
- **ESMO** – Societatea Europeană de Oncologie Medicală
- **GIST** – Tumoră stromală gastro-intestinală
- **Ln** – Invazie limfovasculară
- **Pn** – Invazie perineurală
- **FDR** – Rata falsă de descoperire
- **IQR** – Interval intercuartil
- **SD** – Deviație standard
- **pTNM** – Clasificare patologică a tumorii, nodulilor și metastazelor
- **cTNM** – Clasificare clinică a tumorii, nodulilor și metastazelor
- **ECLIA** – Electrochemiluminiscență
- **ELISA** – Test imunosorbent legat de enzime
- **HCC** – Carcinom hepatocelular
- **HLG** – Hemoleucograma completă
- **AFP** – Alfa-fetoproteina
- **VSH** – Viteza de sedimentare a eritrocitelor
- **PCR** – Proteina C reactivă
- **ALP** – Fosfataza alcalină
- **TGO (AST)** – Aspartat aminotransferaza
- **TGP (ALT)** – Alanin aminotransferaza
- **GGT** – Gama-glutamil transferaza
- **PCT** – Procalcitonina
- **OMS** - Organizatia mondiala a sanatatii
- **NOS** - Not otherwise specified
- **FIB** - Fibrinogen
- **Hb** - Hemoglobina
- **PT** - Proteine plasmatice totale
- **AJCC** - American Joint Committee on Cancer
- **IL-6** - Interleukina-6

INTRODUCERE

Datorită creșterii incidenței cancerului gastric și a factorilor de risc, cercetarea de față aduce ca element inovativ integrarea TNF alfa în corelație cu ceilalți markeri tumorali specifici, pentru a îmbunătăți precizia diagnostică în cancerul gastric

Cancerul gastric, una dintre cele mai frecvente forme de cancer la nivel global, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Menținerea unui echilibru corect între eficacitatea și toxicitatea terapeutică, între radicalitatea intervențiilor chirurgicale și menținerea funcționalității postoperator, au ghidat evoluția paradigmelor de tratament în cadrul acestei neoplazii cu o prevalență și mortalitate semnificative. Un aspect crucial în gestionarea și diagnosticul acestui tip de cancer îl prezintă profilul markerilor tumorali, iar în ultimii ani, a fost investigată îndeaproape corelația lor cu TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa). TNF- α , o citokină inflamatorie, are un rol central în răspunsul inflamator și în procesul de dezvoltare a cancerului gastric. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a), ca agent proinflamator puternic, se înfățișează în paletă de mecanisme patologice implicate în progresia diverselor tipuri de cancer, inclusiv cancerul gastric, consolidând o relație clară între inflamație și carcinogeneză. În ultimii ani, cercetările în domeniu au dezvăluit nu numai corelații semnificative între

nivelurile TNF- α și avansarea cancerului gastric, dar și o serie de asocieri relevante între nivelurile acestuia și diverși markeri tumorali, ilustrând o

varietate de căi prin care TNF- α își poate exercita influența asupra dinamicii și evoluției tumorilor gastrice. În contextul unei abordări de medicină individualizată, înțelegerea amănunțită a complexității rolului TNF- α și a sinergiei lui cu markeri tumorali în cancerul gastric promite nu doar o îmbunătățire a cunoașterii legate atât de etiologia cât și progresia bolii, dar și potențiale perspective în elaborarea unor strategii terapeutice inovative. Este imperativ, prin urmare, să se exploreze rolul multifuncțional al TNF- α și a altor markeri asociați în carcinogeneza gastrică, pentru a clarifica calitatea lui în predicția evoluției bolii și în optimizarea tratamentului. Markerii tumorali precum CA19-9, CEA și CA72-4 sunt adesea folosiți în practica clinică pentru diagnosticarea și monitorizarea răspunsului la tratament în cancerul gastric. Studiile referitoare la rolul TNF-ului-alfa în asocieri cu acești markeri tumorali sugerează că nivelurile ridicate de TNF-alfa pot fi corelate cu valorile crescute ale markerilor tumorali și cu un prognostic mai slab.

Roșu Mihai Cătălin

PARTEA GENERALĂ

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În epoca pre-modernă, cancerul gastric era adesea diagnosticat tardiv datorita limitelor mijloacelor de diagnostic disponibile si a nivelului precar de educație în acest sens la nivel de populație generală, iar opțiunile de tratament erau limitate și rudimentare, impunând de cele mai multe ori un prognostic nefast [1]. Introducerea gastrectomiei în secolul al XIX-lea a marcat un punct de cotitură, oferind prima dată o posibilitate de tratament cu intenție curativă, deși cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate [1].

Evoluția tehnicilor chirurgicale a fost legată atât de progresele în anestezie și în managementul perioperator, cat de dezvoltarea instrumentarului chirurgical. De exemplu, introducerea suturilor mecanice a simplificat procedurile de anastomoză, iar progresele în tehnicile de anestezie și în îngrijirile medicale în perioada perioperatorie au permis efectuarea intervențiilor curative în condiții de siguranță mai mare, chiar și la pacienți cu comorbidități semnificative. Pe de alta parte, înțelegerea mai clara a căilor de diseminare la distanta a cancerului gastric a condus la optimizarea limfadenectomiei, un aspect crucial în managementul chirurgical al acestei boli [3]. Înființarea noilor protocoalelor de management a fost influențată inclusiv de descoperirea rolului al *Helicobacter pylori* în etiologia cancerului gastric și de dezvoltarea terapiilor împotriva acestuia, oferind noi modalități de prevenție și tratament. Descoperirea realizată de Barry Marshall și Robin Warren în anii '80, legată de faptul că *Helicobacter pylori* constituie un factor etiologic primar în dezvoltarea gastritei cronice și un precursor al

cancerului gastric, a marcat o evoluție importantă, fiindcă această legătură a stimulat dezvoltarea strategiilor de eradicare a *Helicobacter pylori* ca parte integrantă a tratamentului și prevenției cancerului gastric [4]. Terapia de eradicare s-a impus ca un standard în managementul pacienților cu leziuni precanceroase asociate cu *Helicobacter pylori*, precum metaplazia intestinală sau gastrita atrofică. Mai mult, aceste descoperiri au stimulat cercetări intensive în domeniul dezvoltării vaccinurilor împotriva *Helicobacter pylori* [5,6].

Astăzi, abordarea multidisciplinară, care include chirurgia, chimioterapia, radioterapia și terapiile țintite, reflectă o înțelegere mai detaliată a complexității cancerului gastric și reprezintă un exemplu de progres continuu și adaptare. Cu toate acestea, provocările rămân, mai ales în ceea ce privește diagnosticul precoce, personalizarea tratamentului și abordarea rezistenței la terapie. Într-un moment istoric unde terapia țintită și personalizată pentru cancerul gastric se află în plan prioritar, elucidarea rolului TNF- α în carcinogeneza gastrică devine deosebit de importantă. În contextul cancerului gastric, TNF- α își manifestă o acțiune bidirecțională: pe de o parte promovează angiogeneza, proliferarea celulară și invazivitatea, și pe de altă parte poate induce apoptoza în anumite circumstanțe. O serie de studii anterioare au identificat potențialul TNF- α ca și factor predictiv al răspunsului la terapie, mai exact prin modularea răspunsului imunologic în mediul microtumoral [12]. De asemenea, polimorfismele TNF- α , cum ar fi TNF- α 308, 857 și 238, au fost identificate ca potențiali factori de risc pentru cancerul gastric, în special în populațiile din estul lumii [13]. Inclusiv variantele genetice ale TNF- α și interacțiunea lor cu fumatul au fost studiate extensiv în legătură cu riscul de cancer gastric [14]. În plus, apoptoza indusă de TNF în contextul infecției cu *Helicobacter pylori* a fost

investigată [15]. Cu toate acestea, paleta exactă a mecanismelor prin care TNF- α contribuie la progresia cancerului gastric și modul în care acesta interacționează cu alți markeri tumorali și cu căi de semnalizare celulară rămâne a fi pe deplin clarificat. Prezentul demers academic se desfășoară într-o analiză exhaustivă a literaturii actuale, cu intenția de a sintetiza și de a pune în perspectivă cunoștințele existente și de a arata potențialele direcții de cercetare și aplicații clinice pentru viitor. Ulterior, contribuția personală a autorului va fi prezentată. Aceasta investighează direct, prin intermediul unui studiu pe două cohorte, asortat cu un grup de control, valoarea prognostică potențială și implicațiile terapeutice legate de concentrațiile hemactice de CA19-9, CEA, CA72-4 și TNF- α la pacienții diagnosticați cu cancer gastric.

PARTEA SPECIALĂ

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. IPOTEZA DE LUCRU, SCOP, OBIECTIVE GENERALE

Acest studiu de tip prospectiv observational urmărește să examineze relația nivelurilor plasmatice de TNF- α cu markerii tumorali stabiliți (AFP, CEA, CA72-4 și CA19-9) la pacienții cu cancer gastric, concentrându-se în special pe modul în care aceste relații diferă în funcție de stadiul bolii. Aceste interacțiuni pot ajuta la îmbunătățirea evaluării prognostice și a unor aspecte ale alegerii tratamentului, în special a terapiei antiinflamatorii. Acest lucru este susținut de dovezi din terapiile anti-TNF în alte malignități, care au arătat rezultate promițătoare în a încetini progresia tumorală. În plus, acest studiu își propune să explice asocierea acestor markeri cu diverși parametri clinici, patologici și biochimici, care poate fi o sursă importantă de noi cunoștințe despre mecanismele de progresie a bolii și predicția răspunsului la tratament.

Evaluarea simultană a acestor markeri oferă informații de diagnostic și prognostic importante comparativ cu fiecare marker individual. Prin urmare, această strategie cumulativă devine deosebit de valoroasă în urmărirea post-tratament, unde monitorizarea schimbărilor markerilor în raport cu valorile de bază poate permite detectarea mai precoce a metastazelor. Semnificația prognostică a acestor markeri nu este limitată la cancerul gastric, fiind utilă pentru estimarea supraviețuirii globale și detectarea recurenței în diferite tipuri de malignități.

Există studii emergente care investighează relația dintre TNF- α și acești markeri tumorali validați, iar datele inițiale au raportat că, prin creșterea nivelurilor de TNF- α , ratele de supraviețuire globală și de supraviețuire la 5 ani sunt semnificativ diminuate. Deși studiile anterioare realizate de autori au examinat diferite caracteristici ale interacțiunilor markerilor tumorali la pacienții cu carcinom gastric, nu au raportat corelația directă a TNF- α cu panoul serologic combinat de AFP, CEA, CA19-9 și CA 72-4.

2. METODOLOGIA GENERALĂ

2.1 Model de studiu

Acest studiu a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad cât și de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Universității de Vest "Vasile Goldiș" din Arad, si consta într-o analiza de tip prospectiv efectuată asupra unei cohorte de pacienți care au beneficiat de tratament chirurgical sau conservator în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, pe secția de Chirurgie generală. Conceptul de bază al cercetării este cel legat de profilul biochimic al markerilor tumorali CEA, CA 72-4, CA 19-9 si TNF alfa în cazul pacienților cu cancer gastric, cu aplicabilitate clinică în apariția, agravarea și răspunsul la tratament al complicațiilor ulterioare.

2.2 Context si participanți

În prezentul studiu, după ce au semnat consimțământul informat al pacientului, bolnavi au fost progresiv selectați din registrele ale pacienților externați din Clinica de Chirurgie Generală al Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad pe o perioadă de timp de 4 ani, mai exact din anul 2020 până în 2024. Prevalența ridicată a cancerului gastric în teritoriul servit de unitatea sanitară respectivă ajută să crească valoarea statistică a rezultatelor care vor fi prezentate în paragrafele corespunzătoare. Recrutarea în registrul pentru analiza statistică a fost reglementată de criterii de includere specifice, acestea fiind:

- vârstă împlinită de cel puțin 18 ani,
- beneficierea tratamentului conservator și/sau chirurgical pentru patologia gastrică, fie vorba de tratament curativ sau paliativ, în urma realizării în prealabil a unei endoscopii

digestive superioare (EGD) din care s-au preluat fragmente bioptice, ulterior analizate în cadrul unității teritoriale de anatomie patologică.

În vederea creșterii a calității pentru rezultatele statistice obținute pe parcursul analizei, inclusiv un lot martor de pacienți cu diagnostic principal la externare de alte patologii chirurgicale a fost instituit. Fiecărui pacient i-sa efectuat anamneza, examenul obiectiv, clinic local, și EKG. În această etapă, numărul total de pacienți a ajuns la 123. Criterii principali de excludere din studiu sunt:

- patologia ce poate afecta valorile plasmatice ale markerilor tumorali cum ar fi cazul bolilor autoimune cu răsunet sistemic;
- boli cronice și/sau funcționale care au fost diagnosticate prezumtiv ca de etiopatogenie neoplazică, dar ulterior confirmate benigne; această alegere este motivată de dorința autorului de a crește valoarea statistică a rezultatelor prin scăderea nivelului de eterogenitate intrinsec al lotului.
- cazurile de neoplazie confirmată cu diagnostic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST) au fost excluși, indiferent de prezenta parametrilor cu potențial de malignitate la examenul histopatologic.
- pacienți care au exprimat dorința de a nu intra în lotul de studiu au fost excluși.

Dimensiunea eșantionului a fost estimată pe baza rezultatului principal (relația dintre TNF- α și markerii tumorali), folosind software-ul G*Power (versiunea 3.1.9.7; Universitatea Heinrich Heine, Düsseldorf, Germania). Dată fiind o corelație moderată ($r \approx 0.3$) între TNF- α și biomarkerii tumorali selectați, dimensiunea minimă a eșantionului de 80 de pacienți a fost determinată în final în grupul de cancer gastric la un nivel de semnificație statistică de $\alpha=0.05$ și o putere statistică de 80%. După aplicarea criteriilor de incluziune și excludere a eșantionului, aceasta a fost dimensiunea eșantionului atinsă. În urma stabilirii criteriilor de excludere din analiza statistică, volumul total al bazinului a fost redus la 102, cu un lot de studiu de 82 de pacienți și un lot martor de 20, în raport de aproximativ 4:1.

2.3 Generalitățile pacienților

Datele generale ale pacienților, cum ar fi sexul, etnie, vârsta și statusul socio-economic, influențează în mod semnificativ incidența, progresia și rezultatele finale în cancerul gastric, susținând argumentul de includerea lor în analizele statistice pentru a înțelege disparitățile și pentru a personaliza planurile de tratament. De exemplu, disparitățile de sex în ceea ce privește incidența și rezultatele cancerului gastric sunt bine documentate, sexul masculin prezentând în general un prognostic mai nefavorabil comparativ cu cel feminin [93]. Etnia influențează, de asemenea, epidemiologia cancerului gastric în mod semnificativ, cu anumite minorități etnice, cum ar fi asiaticii/pacificienii, hispanicii și afro-americanii, demonstrând rate mai mari de incidență și rezultate diferite la supraviețuire comparativ cu albi non-hispanici în anumite studii [94]. Aceste variații pot fi atribuite diferențelor genetice, stilului de viață, accesului la îngrijire medicală și altor factori socio-economici și de

mediu. În pofida riscului crescut care se poate atribui diferențelor etnice între pacienți, această variabilă nu va fi inclusă în analiza curentă, datorită prezenței sale neglijabile în teritoriul deservit de unitatea sanitară în cadrul căreia studiul s-a desfășurat. Vârsta este un alt factor deosebit de important, pacienții mai tineri prezentând des o boală mai agresivă și caracteristici histopatologice diferite comparativ cu pacienții mai în vârstă. Pe de altă parte, vârsta avansată poate influența tipul de tratament și capacitatea pacienților de a tolera anumite intervenții terapeutice, având un impact direct asupra prognosticului în funcție de statusul de performanță și vârsta biologică individuală. Comorbiditățile pot fi decisive în definirea eligibilității unui pacient pentru chirurgie sau anestezie generală, deoarece ele pot stabili în mod mai precis vârsta biologică a subiectului evaluat comparativ cu parametrii temporali. Condițiile de viață și socio-economice influențează profund accesul la asistență medicală și, în consecință, stadiul mediu de avansare la momentul diagnosticului și supraviețuirea generală; de fapt, niveluri de trai mai scăzute corelează statistic cu stadii mai avansate la diagnostic și rezultate mai slabe [95]. Demna de mențiune este și interacțiunea potențială dintre condițiile socio-economice de viață și etnie, deoarece disparitățile socio-economice pot exacerba sau accentua disparitățile etnice intrinsece în rezultatele tratamentului cancerului gastric pe scară largă la nivel teritorial. Includerea acestor variabile în analizele statistice este importantă și rezonabilă din mai multe motive. În primul rând, permite o înțelegere mai bună a identității multifactoriale a cancerului gastric, identificând populațiile cu risc mai mare și putând elucida cauzele care generează disparitățile. În al doilea rând, ajută la dezvoltarea unor intervenții de sănătate publică țintite, menite să reducă aceste diferențe și să îmbunătățească rezultatele în diferite grupuri demografice.

2.4. Variabile de studiu

În evaluarea clinică a pacienților selectați, au fost urmărite elementele epidemiologice, cum ar fi sexul sau vârsta, examenul clinic obiectiv, precum și caracteristicile desprinse din evaluările diagnostice protocolare.

2.5. Parametri de laborator

În domeniul medicinei diagnostice, diverși markeri și parametri hematologici oferă informații critice despre starea pacienților. În evaluarea valorii diagnostice potențiale a diferiților parametri biochimici și hematologici pentru cancerul gastric, este esențial să se ia în considerare o gamă vastă de markeri care reflectă diferite procese la nivel molecular. Pentru acest studiu, pe lângă variabile principale reprezentate de markeri tumorali CEA, CA 72-4, CA 19-9 și de TNF- α au fost selectate și ulterior înregistrate în baza de date următoarele elemente: hemoleucograma completă (HLG), grupa sanguină cu Rh, alfa-fetoproteina (AFP), trigliceridele, glicemia, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (PCR), fosfataza alcalină (ALP), procalcitonina, ureea, creatinina, proteinele plasmatice, aspartat aminotransferaza (TGO), alanin aminotransferaza (TGP), gama-glutamil transferaza (GGT), bilirubina totală și bilirubina directă. Ținând în considerare prezentarea extensivă realizată în primul paragraf al acestui capitol pentru markeri tumorali CEA, CA 72-4, CA 19-9 și TNF alfa, aceștia nu mai sunt prezentați ulterior în detaliu. Probele biologice prelevate de

la pacienți au fost conservate la congelator, la temperatura de -20 grade Celsius și ulterior prelucrate în cadrul Laboratorului clinic de analize medicale din SCJU Arad - Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, laborator acreditat RENAR (organism național de acreditare a laboratoarelor, membru ILAC - Cooperarea Internațională pentru Acreditarea Laboratoarelor) și laboratorul din cadrul departamentului de biochimie al UVVG Arad.

Analiza markerilor tumorali clasici (CEA, CA19-9, CA72-4, AFP) a fost realizată în laboratorul clinic al Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, iar TNF- α a fost investigat pe baza probelor pereche în laboratorul de biochimie al Universității de Vest "Vasile Goldiș" din Arad. Analizele biomarkerilor au fost efectuate pe probe de sânge colectate în vacutainere cu gel separator înainte de orice intervenție terapeutică. Probele au fost lăsate să se coaguleze la temperatura camerei timp de 30 de minute și apoi au fost centrifugate la 3000g timp de 15 minute. Serul izolat a fost examinat direct sau păstrat la -20°C pentru o perioadă de maxim 2 luni.

CEA, CA19-9 și AFP au fost analizate cu sistemul Cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germania), o tehnologie ECLIA (electrochimiluminiscență). Sistemul Cobas e601 a folosit tehnologia de detecție electrochimiluminiscentă pe bază de ruten și microparticule acoperite cu streptavidină. Calibrări în două puncte și controlul calității pentru fiecare lot de 24 de ore au fost realizate cu PreciControl Tumor Marker (Roche Diagnostics).

Markerul CA72-4 a fost evaluat utilizând kituri comerciale ELISA (Fujirebio Diagnostics, Malvern, PA, SUA) pe cititorul de microplăci Sunrise™ (Tecan Trading AG, Männedorf, Elveția). În același mod, TNF- α a fost evaluat cu kituri comerciale ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, SUA). Pentru fiecare set de analize, calibratoare și controale furnizate de

producătorii fiecărui test au fost incluse în seria de probe, iar curbele standard au fost calculate folosind un model de potrivire curbă logistică cu 4 parametri (ajustare curbă 4-PL). Probele care depășeau intervalul de măsurare analitică au fost diluate și retestate conform protocoalelor producătorului.

Performanța a fost considerată suficientă pe perioada testării conform specificațiilor de acceptabilitate recunoscute. Analizele au fost validate numai în conformitate cu criteriile de control al calității indicate de producător conform insertului și în absența factorilor interferenți (hemoliză, lipidemie și alte anomalii ale probei).

3. Analiza statistica

Analizele statistice au fost efectuate folosind MedCalc (v. 19.4, MedCalc Software Ltd, Belgia) și Microsoft Excel 2019. Normalitatea variabilelor continue a fost testată cu testul Kolmogorov-Smirnov. Datele cu distribuție normală au fost exprimate ca medie $\pm$ abatere standard (SD), iar comparația a fost realizată prin testul T-Student. Testul Kolmogorov-Smirnov este un test non-parametric care verifică dacă un set de date urmează o distribuție normală. Acesta reprezintă un element esențial al analizei, deoarece determinarea tipului de distribuție influențează selecția ulterioară a testelor necesare. Pentru variabilele continue care au demonstrat o distribuție normală, implementarea mediei și a deviației standard (SD) permite o descriere precisă a gradului de variabilitate pentru datele. Media oferă o măsură a centralității, iar deviația standard reflectă dispersia datelor în jurul mediei.

Datele care nu corespundea unei distribuții normale au fost exprimate ca mediane și intervale intercuartile (IQR) și au fost analizate prin testul U-Mann-Whitney sau testul Kruskal-Wallis (pentru comparații între mai multe grupuri). Testul Chi-square sau testul Fisher au fost utilizați pentru variabilele categorice. Testul T-Student este un test parametric utilizat pentru a compara mediile a două grupuri independente, atunci când datele urmează o distribuție normală. Acest test presupune că variațiile celor două grupuri sunt egale și că observațiile sunt independente una de cealaltă. Rezultatul testului T este o valoare p , care indică probabilitatea ca diferențele observate între grupuri să fie datorate de factori cazuali. Dacă valoarea p este mai mică de 0.05, diferențele sunt considerate semnificative din punct de vedere statistic. Pe de altă parte, testul Mann-Whitney U este un test non-parametric care nu presupune o distribuție normală a datelor și este utilizat pentru a compara două grupuri independente. Acest test este util atunci când datele sunt eterogene sau când loturile de evaluat sunt suficient de mici încât nu se pot presupune a priori de a urma o distribuție normală. Testul Mann-Whitney U evaluează dacă distribuțiile celor două grupe sunt semnificativ diferite și, spre deosebire de testul T-Student, se bazează pe ordonarea datelor, nu pe valorile efective. Caracteristicile acestui test i conferă un caracter mai robust din punct de vedere statistic cu privire la variații de la normalitate.

Testul de corelație al lui Spearman a fost folosit pentru a efectua analize de corelație între TNF- α și markerii tumorali (CEA, CA19-9, CA72-4, AFP) sau parametrii de laborator (CRP, ESR, fibrinogen, hemoglobină, proteine totale).

Rata falsă de descoperire (FDR) a fost controlată folosind testul Benjamini-Hochberg, stabilită la 5% pentru comparații multiple. Corecția

Bonferroni a fost aplicată doar în anumite cazuri (de exemplu, în caz de numeroase comparații). Semnificația statistică a fost definită prin $p < 0,05$.

3.1. Caracteristicile populației și parametrilor de laborator

Studiul de față a fost realizat pe un lot de 82 de subiecți cu vârste cuprinse între 39 și 89 de ani, cu o vârstă medie de $66,6 \pm 12,5$ ani, dintre care 61% (50/82) bărbați și 39% (32/82) femei, diagnosticați cu cancer gastric pe o perioadă de 4 ani (2020-2024). În plus, s-a format un lot de control (martor) din 20 de subiecți, cu o vârstă medie de $54,5 \pm 14,3$ ani și o distribuție egală a sexului, spitalizați pentru intervenții chirurgicale pentru afecțiuni non-neoplazice. Parametrii lor clinici și biologici sunt rezumați în Tabelul 5.

Parametru	Lot de studiu n=82	Lot martor n=20	<i>p</i>
Vârstă medie (ani)	68.0 [60.0-76.0]	66.5 [61.25-68.75]	0.45
Sex Masculin Feminin	50/82 (61%) 32/82 (39%)	10/20 (50%) 10/20 (50%)	0.5203 0.5203
Variabile de laborator			

Hemoglobină (g/dl)	10.5 [9.2-12.2]	13.9 [13.2-14.9]	<0.0001
AST (UI/L)	17.3 [13.2-24.8]	19.5 [14.8-26.2]	0.639
ALT (UI/L)	12.6 [8.7-18.3]	15.0 [12.1-29.0]	0.051
GGT (mg/dl)	24.0 [15.0-39.0]	19.0 [13.0-39.0]	0.806
ALP (mg/dl)	73.0 [63.0-85.0]	62.0 [53.0-90.0]	0.092
PCR (mg/L)	16.2 [5.6-44.0]	1.6 [1.2-4.2]	<0.0001
VSH (mm/h)	26.0 [18.0-42.0]	15.0 [10.0-25.0]	0.001
Fibrinogen(mg/dl)	419.0 [350.0-509.0]	329.0 [286.0-398.0]	0.003
Markeri tumorali			
AFP (IU/ml)	1.7 [1.2-3.1]	1.5 [1.0-2.4]	0.126
CEA (ng/ml)	2.5 [1.5-5.5]	2.0 [1.3-2.9]	0.077
CA 19-9 (IU/ml)	12.1 [6.1-25.1]	6.4 [3.2-10.6]	0.030
CA 72-4 (U/ml)	4.9 [3.1-7.9]	2.4 [1.8-4.2]	<0.001
TNF-α (pg/ml)	4.5 [2.8-11.4]	2.9 [1.7-5.7]	0.014

Tabel 5. Generalitățile pacienților cu variabile de laborator, inclusiv markeri tumorali, exprimate în IQR. ALT = alaninaminotransferază, AST = aspartat aminotransferază, GGT = gamma-glutamilttransferază, ALP = fosfataze alcaline, CRP = proteină C reactivă, VSH = Viteza de sedimentare a hematiilor, AFP = Alfa-fetoproteină, CEA = antigen carcinoembrionar, TNF- α = Factor de necroză tumorală alfa.

Din cei 80 de pacienți din grupul de studiu, 63 (78,8%) au fost supuși unui tratament chirurgical adecvat. Dintre aceștia, 45 de pacienți (56,3%) au fost tratați cu intervenții chirurgicale cu intenție curativă (gastrectomie totală sau subtotală), iar 18 pacienți (22,5%) au fost supuși unor proceduri paliative (gastroenteroanastomoză, plasare de sondă de alimentare sau intervenții chirurgicale exploratorii). Ceilalți 17 pacienți (21,2%) au fost tratați prin biopsie sau tratament conservator fără gestionare chirurgicală în centrul nostru, abordarea fiind orientată de complicațiile bolii.

Cel mai comun tip histologic conform clasificării OMS a fost adenocarcinomul tubular în 30 de cazuri (37,5%), urmat de adenocarcinomul nespecificat (NOS) în 24 (30,0%) și carcinomul NOS în 15 (18,8%), carcinom slab coeziv cu celule inel cu pecete în 5 (6,3%) și alte variante în 6 (7,5%). Aceste diagnostice au inclus carcinom pleomorf, neoplasme neuroendocrine mixte/non-neuroendocrine, carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom mucinos și adenocarcinom cu subtipuri mixte.

În ceea ce privește clasificarea Lauren, tipul difuz a fost cel mai frecvent cu 33 de cazuri (41,3%), urmat de intestinal cu 31 de cazuri (38,8%) și mixt/nediferențiat cu 16 cazuri (20,0%). În legătura cu gradul de diferențiere, au fost 42 de cazuri (52,5%) de G3, 33 de cazuri (41,3%) de G2 și 5 cazuri (6,3%) de G1.

Stadializarea la prezentare conform celei de-a 8-a ediții a sistemului AJCC a fost următoarea: Stadiul IV, 34 de pacienți (42,5%) Stadiul III (A/B/C) la 24 de pacienți (30,0%) Stadiul II (A/B) la 15 pacienți (18,8%) Stadiul I (A/B) la 7 pacienți (8,8%). Clasificarea TNM a relevat: T4a/b în 44 de cazuri (55,0%) T2 în 22 de cazuri (27,5%) T3 în 11 cazuri (13,8%) T1a în 3 cazuri (3,8%). Stadializare limfatică a fost documentată astfel: N1 în 29 de cazuri (36,3%) N2 în 22 de cazuri (27,5%) N0 în 15 cazuri (18,8%) N3a/b în 13 cazuri (16,3%) Nx în 1 caz (1,3%). Metastazele au fost prezente (M1) în 34 de pacienți (42,5%).

Aceste date confirmă profilul relativ a avansării tumorale în populația care a fost examinată și acest lucru explică proporția mare de pacienți diagnosticați într-un stadiu mai avansat.

Comparativ cu grupul de control, parametrii de laborator de bază au fost semnificativ modificați la pacienții cu cancer gastric. Nivelurile de hemoglobină au fost mult mai scăzute în grupul cu cancer gastric (10,5 [9,2–12,2] vs. 13,9 [13,2–14,9] g/dL, $p<0,001$), la fel ca proteinele totale serice (6,1 [5,4–6,7] vs. 6,9 [6,6–7,4] g/dL, $p<0,001$) și albumina (3,4 [2,9–3,9] vs. 4,2 [3,8–4,5] g/dL, $p<0,001$). Nu s-au observat diferențe semnificative în testele de funcție hepatică (ALT, AST, GGT, ALP) sau parametrii de funcție renală (creatinina) între grupuri, indicând o funcție relativ păstrată a organelor, la majoritatea pacienților, la momentul diagnosticării. În ceea ce privește markerii inflamatori, valorile CRP [16,2 [5,6–44,0] vs. 1,6 [1,2–4,2], $p<0,001$], ESR [26,0 [18,0–42,0] vs. 15,0 [10,0–25,0], $p<0,001$] și fibrinogenului [419,0 [350,0–509,0] vs. 329,0 [286,0–398,0], $p=0,003$] au fost semnificativ crescute. Nivelurile mediane de procalcitonină au fost de asemenea semnificativ mai mari la pacienții

cu cancer gastric cu un nivel de 0,06 [0,04–0,10] ng/mL comparativ cu 0,03 [0,02–0,04] ng/mL respectiv, $p < 0,001$.

Dintre markerii tumorali, cea mai semnificativă creștere a fost observată la CA72-4 (4,9 [3,1–7,9] vs. 2,4 [1,8–4,2] U/mL, $p < 0,001$), urmată de CA19-9 (12,1 [6,1–25,1] vs. 6,4 [3,2–10,6] U/mL, $p = 0,030$) și TNF- α (4,5 [2,8–11,4] vs. 2,9 [1,7–5,7] pg/mL, $p = 0,014$). Nivelurile CEA au fost mai mari la pacienții cu cancer gastric, dar nu au atins semnificația statistică (2,5 [1,5–5,5] vs. 2,0 [1,3–2,9] ng/mL, $p = 0,077$). De asemenea, AFP nu a fost semnificativ diferit între grupuri (1,7 [1,2–3,1] vs. 1,5 [1,0–2,4], $p = 0,126$).

3.2. Analiza de corelație pentru TNF-a

3.2.1. Analiza lotului de studiu

În cohorta de pacienți cu cancer gastric ($n = 82$), nivelurile de TNF- α au corelat pozitiv cu mai mulți markeri tumorali. Demn de menționat este faptul ca o matrice de corelație mai detaliată, care subliniază relațiile dintre mai multe variabile (Tabel 6), arată că TNF- α este grupat împreună cu markerii tumorali ca fiind una dintre variabilele cele mai bine corelate.

Cea mai pronunțată asocieră a fost pentru CA19-9 (ρ Spearman = 0.502, $p < 0.001$), urmată de CA72-4 ($\rho = 0.385$, $p < 0.001$) și CEA ($\rho = 0.279$,

$p = 0.012$). În contrast, nu a fost detectată nicio asociere semnificativă între TNF- α și AFP ($\rho = 0.070$, $p = 0.482$).

Aceste asocieri au rămas statistic semnificative după corecția pentru comparații multiple, folosind procedura Benjamini-Hochberg (rata de descoperire falsă 5%). În mod critic, asocierile primare cu CA19-9 și CA72-4 au fost păstrate în ciuda unei corecții Bonferroni foarte riguroase ($\alpha \approx 0.00625$), subliniind soliditatea acestor asocieri.

Figura arată, de asemenea, asocieri între nivelurile TNF- α și markerii inflamatori sistemici, deși aceste asocieri au fost în mod constant mai slabe. Dintre markerii inflamatori, a existat o corelație semnificativă între CRP și TNF- α ($\rho = 0,204$), deși nu a atins semnificația statistică ($p = 0,069$). Nu s-au găsit corelații semnificative pentru ESR ($\rho = 0,049$, $p = 0,666$) și fibrinogen ($\rho = 0,030$, $p = 0,792$) cu TNF- α . Aceste rezultate sugerează că nivelurile crescute de TNF- α în cancerul gastric sunt influențate în principal de caracteristicile statusului tumoral, mai degrabă decât de răspunsurile inflamatorii sistemice de fază acută.

Din punct de vedere clinic, aceste rezultate consolidează premisele menționate anterior ale TNF- α ca un agent ce poate interacționa în calea patofiziologică și/sau neoplazică, alături de alți markeri bine consacrați precum CA19-9 și CA72-4. Acest lucru indică faptul că este necesară o cercetare suplimentară pentru a caracteriza acești parametri pentru detectarea și/sau monitorizarea stadiilor de boală, în special în cazurile avansate de malignitate gastrică.

	TNF- α	CEA	CA19-9	CA72-4	AFP	CRP	ESR	FIB	Hb	TP
TNF- α	1.000	0.279*	0.502*	0.385*	0.070	0.204	0.041	0.031	0.058	0.004
CEA	0.279	1.000	0.110	0.115	0.167	0.258*	0.023	0.031	0.016	-0.129
CA19-9	0.502	0.110	1.000	0.111	-0.101	0.198	-0.096	-0.023	0.067	-0.170
CA72-4	0.385	0.115	0.111	1.000	0.046	0.221	-0.010	0.055	-0.108	-0.046
AFP	0.070	0.167	-0.101	0.046	1.000	-0.169	-0.022	0.056	0.250	0.095
CRP	0.204	0.258	0.198	0.221	-0.169	1.000	0.477*	0.446*	-0.331*	-0.380*
ESR	0.041	0.023	-0.096	-0.010	-0.022	0.477	1.000	0.611*	-0.243*	0.080
FIB	0.031	0.031	-0.023	0.055	0.056	0.446	0.611	1.000	0.077	0.148
Hb	0.058	0.016	0.067	-0.108	0.250	-0.331	-0.243	0.077	1.000	0.347*
TP	0.004	-0.129	-0.170	-0.046	0.095	-0.380	0.080	0.148	0.347	1.000

Tabel 6. Matricea de corelație a grupului de studiu pentru variabilele analizate (TNF- α , markeri tumorali, parametri inflamatori, hemoglobină și proteine totale).
Abrevieri: CRP = proteină C reactivă; ESR = viteza de sedimentare a eritrocitelor; FIB = fibrinogen; Hb = hemoglobină; TP = proteine totale; TNF- α = factor de necroză tumorală alfa; CEA = antigen carcinoembrionar; CA = antigen tumoral; AFP = alfa

3.2.2. Analiza comparativa

Între pacienții cu cancer gastric (n = 82) și grupul de control (n = 20), au fost evidente diferențele în modelele de corelație ale TNF- α și parametrii clinici cheie (Tabelul 7).

Printre grupul de pacienți cu cancer, TNF- α a fost semnificativ pozitiv față de diferiți markeri tumorali, în special CA19-9 și CA72-4, indicând rolul central al TNF- α în procesul de carcinogeneză.

	Lot de studiu (n=82)		Lot martor (n=20)	
Corelație cu TNF- α	<i>Rho</i>	<i>p</i>	<i>Rho</i>	<i>p</i>
CEA (ng/mL)	0.279	0.0122*	-0.020	0.9348
CA72-4 (U/mL)	0.385	0.0004**	0.150	0.5280
CA19-9 (U/mL)	0.502	<0.0001**	0.370	0.1084
AFP (ng/mL)	0.070	0.5358	0.383	0.0956
CRP (mg/L)	0.204	0.0698	-0.226	0.3371
Fibrinogen (mg/dl)	0.031	0.7847	-0.426	0.0614
Hemoglobină (g%)	0.058	0.6072	0.066	0.7814
Total Proteins (g/dL)	0.040	0.7265	0.161	0.4978
TNF- α (pg/mL)	1	-	1	-

Totuși, în grupul de control, niciunul dintre acești markeri nu a atins semnificația statistică în relație cu TNF- α . CA19-9 a demonstrat o corelație pozitivă moderată doar în grupul de control ($\rho = 0.370$, $p = 0.1084$), sugerând că asocierea observată în cohorta oncologică este, probabil, rezultatul mecanismelor biologice asociate cu malignitatea și nu doar a fluctuațiilor fiziologice în cadrul populației de referință.

Tabel 7. Analiza de corelație comparativă pentru TNF- α între lotul de studiu și cel martor.

Discrepanțe similare au fost observate și pentru antigenul carcinoembrionar (CEA), care a demonstrat o corelație pozitivă moderată la pacienții cu cancer gastric ($\rho = 0.279$, $p = 0.0122$), dar practic nicio corelație în grupul de control ($\rho = -0.020$, $p = 0.9348$). Interesant este faptul că, deși alfa-fetoproteina (AFP) nu a prezentat o corelație semnificativă cu TNF- α în rândul pacienților oncologici, aceasta s-a apropiat de o corelație moderată ($\rho = 0.383$, $p = 0.0956$) în grupul de control, deși fără a atinge pragul de semnificație statistică. Aceste rezultate sugerează în mod colectiv specificitatea asocierii dintre TNF- α și markerii tumorali în contextul unei neoplazii active.

În ceea ce privește markerii inflamatori (proteina C reactivă - PCR, fibrinogen) și parametrii nutriționali (hemoglobina, proteinele totale), nu au fost identificate corelații semnificative cu TNF- α în niciunul dintre grupuri. La subiecții de control, acest rezultat indică faptul că nivelurile bazale scăzute de TNF- α nu sunt influențate de reactivii fazei acute și nu prezintă o legătură puternică cu parametrii nutriționali uzuali.

Prin urmare, aceste date susțin ipoteza conform căreia TNF- α este preferențial asociat cu factori specifici tumorali, în timp ce variațiile sale la indivizii fără cancer gastric rămân minime și lipsesc de relevanță clinică.

3.3. Analiza TNF- α în cadrul subgrupurilor de pacienți

3.3.1. Subtipurile histologice

Atunci când nivelurile TNF- α au fost evaluate conform clasificării Lauren, s-au observat variații semnificative între diferitele subtipuri histologice (Figura 4a). Varianta intestinală a prezentat cele mai ridicate valori, înregistrând 8.70 [2.10–21.70] pg/mL, în timp ce tipurile nediferențiat și difuz au evidențiat niveluri comparativ mai scăzute, cu 4.20 [1.92–9.30] pg/mL, respectiv 4.15 [3.12–9.00] pg/mL.

Analiza corelațiilor a indicat că subtipul intestinal a prezentat cea mai puternică asociere între TNF- α și CA19-9 ($\rho = 0.789$, $p < 0.001$), sugerând că acest tip histologic este predispus unei activități crescute a citokinelor proinflamatorii, asociată cu niveluri ridicate de markeri tumorali. Subtipul difuz a demonstrat o corelație moderată între TNF- α și CEA ($\rho = 0.423$, $p < 0.001$), în timp ce subtipul nediferențiat a prezentat o corelație puternică cu CEA ($\rho = 0.509$, $p < 0.001$). Aceste rezultate subliniază faptul că fiecare categorie Lauren reflectă un model distinct de expresie TNF- α , ceea ce poate indica mecanisme biologice diferite ale progresiei tumorale.

În ceea ce privește clasificarea OMS (Figura 4b), adenocarcinomul tubular a avut cele mai ridicate valori mediane ale TNF- α , atingând 9.60 [3.02–21.70] pg/mL, urmat de carcinomul slab coeziv (7.52 [3.53–12.39] pg/mL), carcinomul NOS (5.10 [3.56–9.30] pg/mL) și adenocarcinomul NOS (3.86 [1.92–9.30] pg/mL).

Modelele de corelație au evidențiat diferențe semnificative între subtipuri. TNF- α în adenocarcinomul tubular a demonstrat o corelație

deosebit de puternică cu CA19-9 ($\rho = 0.797$, $p < 0.001$), indicând o dependență crescută a acestui tip tumoral de mediatorii inflamatori, în paralel cu creșterea markerilor tumorali. Pe de altă parte, carcinomul slab coeziv a prezentat corelații puternice între TNF- α și atât CEA, cât și CA72-4 ($\rho = 0.800$, $p < 0.001$ pentru ambele), sugerând că mecanisme moleculare distincte pot influența interacțiunea dintre răspunsul imunologic și markerii tumorali în aceste forme mai agresive de carcinom gastric.

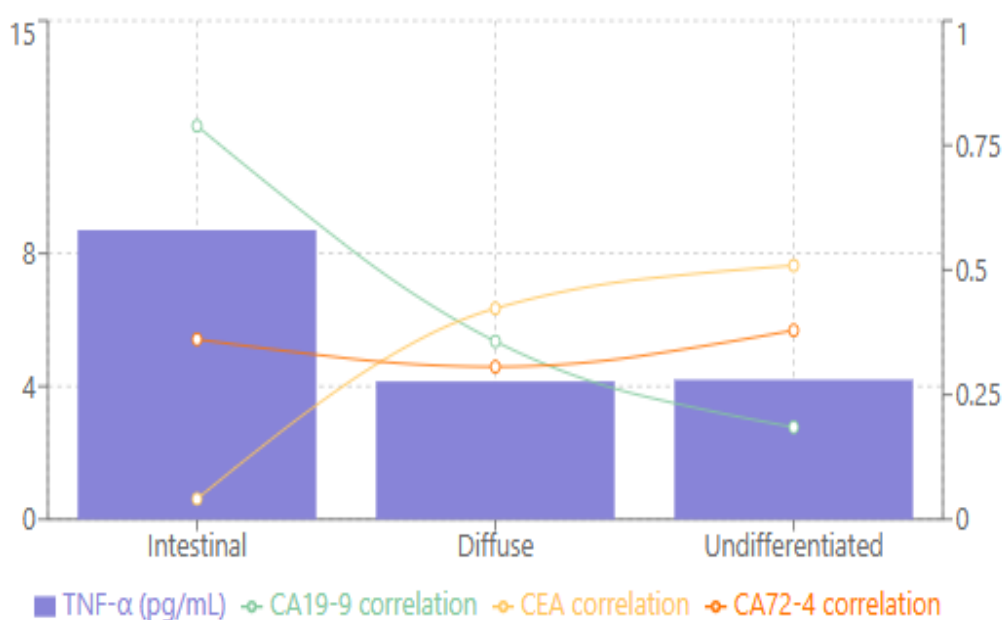
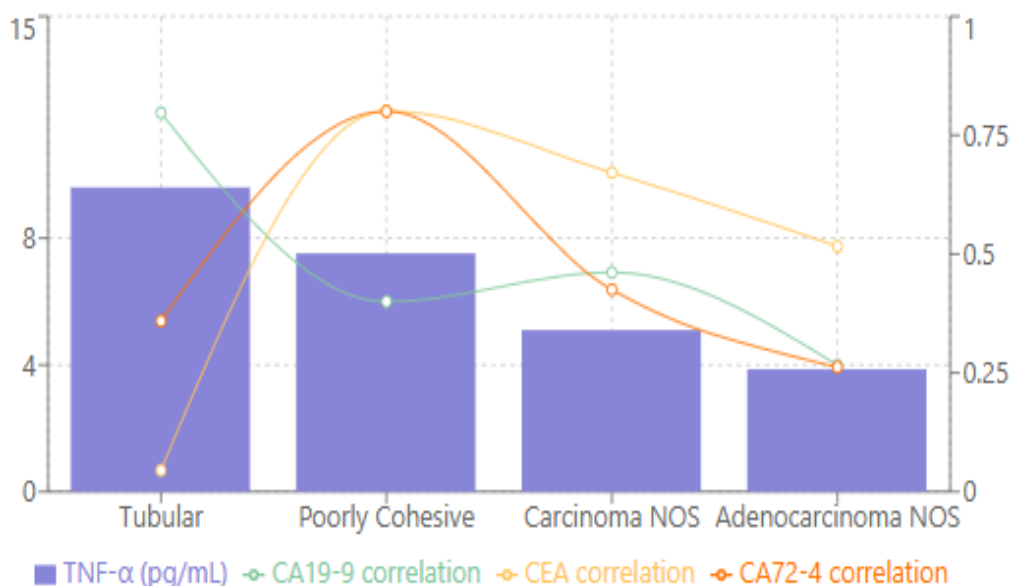


Figura 4. Niveluri de TNF- α și corelațiile cu markeri tumorali în funcție de: clasificarea Lauren (a) și clasificarea OMS (b).



3.3.2. Analiza în funcție de stadiu de boala

Distribuția markerilor tumorali și a nivelurilor TNF- α în funcție de diferitele stadii ale bolii a evidențiat mai multe tendințe semnificative, așa cum sunt sintetizate în Tabelul 8.

TNF- α a prezentat un model dependent de stadiu ($p = 0.037$), atingând cel mai ridicat nivel median în stadiul IV al bolii (7.99 pg/mL). Stadiile II și III au demonstrat valori mediane similare ale TNF- α (4.17 și 4.14 pg/mL, respectiv), ceea ce sugerează că nivelurile citokinelor pot stagna temporar înainte de o creștere marcată în boala avansată.

La analiza subcategoriilor T, N și M, valorile mediane ale TNF- α au fost cele mai ridicate în leziunile T4 și M1, indicând că invazia locală extinsă și boala metastatică sunt asociate cu niveluri crescute de TNF- α . În ceea ce privește statusul ganglionar, pacienții cu boală N3 au prezentat niveluri generale mai mari de TNF- α comparativ cu N0–N2, deși

diferențele nu au atins întotdeauna semnificație statistică după aplicarea corecției pentru testele multiple.

CEA a variat semnificativ în funcție de stadiu ($p = 0.007$), prezentând o creștere pronunțată în stadiul IV (mediana 3.71 ng/mL) comparativ cu stadiul III (1.67 ng/mL) și o variabilitate inter-pacient amplă în cazul bolii extinse (IQR 1.63–21.93 ng/mL).

Deși CA19-9 a prezentat modificări extinse între stadii, aceste diferențe nu au atins semnificație statistică ($p = 0.084$). Intervalul larg observat în stadiul I ($n = 7$) este probabil consecința dimensiunii reduse a eșantionului de pacienți din această categorie, mai degrabă decât unei variații biologice reale.

În contrast, CA72-4 și AFP au rămas relativ constante în stadiile I-IV ($p = 0.330$ și $p = 0.195$, respectiv), ceea ce indică utilitatea lor limitată în stadializarea bolii.

4.0 Discuții

Studiul nostru oferă perspective noi asupra interacțiunii dintre o citokină inflamatorie (TNF- α) și markerii tumorali consacrați în cancerul gastric. În rezumat, am constatat că nivelurile plasmatice de TNF- α au fost semnificativ crescute la pacienții cu cancer gastric comparativ cu grupul de control (4,5 vs. 2,9 pg/mL, $p = 0,014$). Mai important, TNF- α a prezentat corelații pozitive și solide cu mai mulți markeri tumorali în cadrul cohortei oncologice. Cea mai pronunțată asociere a fost cu CA19-9 (Spearman $\rho \approx 0,50$), urmată de CA72-4 ($\rho \approx 0,39$) și CEA ($\rho \approx 0,28$), toate atingând semnificație statistică. În schimb, nu a fost observată nicio corelație semnificativă între TNF- α și AFP, ceea ce sugerează că elevarea TNF- α în cancerul gastric este strâns legată de factori tumorali și nu de

AFP, rezultat în concordanță cu rolul limitat al AFP în afara variantelor rare de cancer gastric AFP-productor [63,64]. Nici o corelație de tip TNF- α – marker tumoral nu a fost evidentă în grupul de control, subliniind astfel specificitatea acestui fenomen pentru malignitate și absența sa ca o caracteristică fiziologică de bază.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu observațiile anterioare privind markerii tumorali și inflamația asociată cancerului. Nivelurile crescute de CA19-9 și CEA sunt recunoscute ca indicatori ai stadiilor avansate sau agresive ale cancerului gastric. De exemplu, nivelurile preoperatorii ridicate de CA19-9 sunt corelate cu boala avansată, prezența metastazelor și un prognostic mai slab [62]. În mod similar, o meta-analiză realizată de *Deng et al.* a raportat că CEA crescut pretratament dublează riscul de mortalitate în cancerul gastric [96]. Corelația puternică dintre TNF- α și CA19-9 observată în studiul nostru susține ipoteza conform căreia TNF- α crește în tandem cu volumul tumoral și potențialul metastatic. În schimb, lipsa unei corelații între TNF- α și AFP nu este surprinzătoare, deoarece AFP este tipic crescut doar într-un subset distinct de cancere gastrice AFP-productoare, caracterizate printr-un comportament extrem de agresiv.

Studiul nostru susține utilizarea TNF- α ca biomarker complementar în cancerul gastric, alături de CEA, CA19-9 și CA72-4, pentru o mai bună stratificare prognostică. Datele noastre indică o corelație preferențială a TNF- α cu factorii tumorali specifici, fără corelații semnificative cu markerii sistemici ai inflamației, cum ar fi CRP sau VSH, ceea ce sugerează rolul său distinct ca marker al activității tumorale mai degrabă decât al inflamației generale.

Din punct de vedere biologic, asocierea proeminentă a TNF- α cu markerii tumorali și boala avansată poate fi contextualizată prin rolurile sale cunoscute în biologia cancerului. TNF- α este adesea descris drept o „sabie cu două tăișuri” în oncologie: la concentrații foarte ridicate, poate avea efecte tumoricide, însă la niveluri cronice moderate, precum cele observate în microambientul tumoral, tinde să promoveze tumorigeneza [98]. TNF- α activează NF- κ B și alte căi proinflamatorii, favorizând proliferarea celulară, supraviețuirea tumorală și angiogeneza [12,99]. Expresia crescută a TNF- α a fost asociată cu invazivitate mai mare, afectare ganglionară și recidivă precoce în multiple tipuri de cancer [98].

Limitările studiului includ dimensiunea eșantionului (n=80), caracterul transversal și lipsa evaluării longitudinale a TNF- α ca predictor de supraviețuire. De asemenea, nu am controlat infecția cu *Helicobacter pylori*, care ar putea influența nivelurile TNF- α . Grupul nostru de control a inclus pacienți spitalizați pentru afecțiuni non-neoplazice, ceea ce ar putea influența nivelurile de inflamație de bază. Totuși, absența corelațiilor TNF- α -marker tumoral în grupul de control confirmă specificitatea asocierilor observate la pacienții oncologici.

Perspectivile viitoare includ validarea prognostică a TNF- α într-un cadru longitudinal. Monitorizarea nivelurilor de TNF- α postoperator ar putea indica persistența bolii reziduale sau răspunsul la terapie. În plus, TNF- α ar putea fi integrat în scoruri multimarker alături de CA19-9 și IL-6 pentru a îmbunătăți stratificarea pacienților cu risc crescut.

4.1 Concluzii

În concluzie, studiul nostru demonstrează o relație clară între TNF- α și biologia tumorală în cancerul gastric. Am constatat că nivelurile

TNF- α sunt semnificativ crescute la pacienții cu cancer gastric și corelează strâns cu markeri tumorali esențiali, în special CA19-9 și CA72-4, reflectând încărcătura tumorală și agresivitatea bolii. De asemenea, TNF- α variază în funcție de subtipul histopatologic și stadiul bolii, atingând valorile cele mai ridicate în cancerele de tip intestinal și în stadiile avansate. Aceste descoperiri subliniază semnificația clinică a TNF- α ca potențial biomarker în cancerul gastric.

TNF- α ar putea fi un instrument valoros complementar markerilor tumorali tradiționali, contribuind la stratificarea pacienților și evaluarea riscului oncologic. De exemplu, un nivel crescut de TNF- α la momentul diagnosticului poate indica prezența unui micromediu tumoral inflamator avansat, sugerând pacienți care ar putea necesita o monitorizare intensivă sau terapii mai agresive. În schimb, nivelurile scăzute de TNF- α ar putea indica o evoluție mai lentă a bolii. Integrarea TNF- α în practica clinică, de exemplu, ca parte a bilanțului preoperator sau a unui panel de supraveghere post-tratament, ar putea îmbunătăți detectarea bolii reziduale sau a recidivei iminente, mai ales atunci când este utilizat alături de CEA, CA19-9 și CA72-4.

În plus, rezultatele noastre oferă o justificare solidă pentru explorarea intervențiilor terapeutice țintite asupra TNF- α în cancerul gastric. Având în vedere asocierea sa cu progresia tumorală, TNF- α reprezintă o țintă terapeutică promițătoare; strategiile de inhibare a TNF- α (sau a căilor sale de semnalizare) ar putea reduce inflamația pro-tumorală care favorizează diseminarea bolii. În viitor, pacienții cu niveluri crescute de TNF- α ar putea fi candidați pentru studii clinice care evaluează agenții anti-TNF ca terapie adjuvantă la tratamentul standard.

În concluzie, TNF- α pare a fi o componentă esențială a micromediului tumoral în cancerul gastric, atât ca marker al severității bolii, cât și ca posibil factor implicat în progresia tumorală. Prin înțelegerea rolului său, clinicienii și cercetătorii pot stratifica mai precis pacienții și dezvolta strategii terapeutice țintite, avansând astfel către o abordare mai personalizată a managementului cancerului gastric. Sunt necesare studii suplimentare, în special cohorte longitudinale și studii intervenționale, pentru a valida TNF- α ca biomarker prognostic și pentru a determina dacă modularea activității sale poate îmbunătăți rezultatele clinice ale pacienților.

ORIGINALITATEA TEZEI ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE

Originalitatea tezei de doctorat intitulată: “ *Importanța corelației între TNF-alfa și biomarkeri tumorali în cancerul gastric* ” constă în faptul că cercetarea de față aduce ca element inovativ integrarea TNF-alfa în corelație cu ceilalți markeri tumorali specifici (CEA, CA19-9, CA72-4), pentru a îmbunătăți precizia diagnostică în cancerul gastric.

În contextul unei abordări de medicină individualizată, înțelegerea amănunțită a complexității rolului TNF- α și a sinergiei lui cu markeri tumorali în cancerul gastric promite nu doar o îmbunătățire a cunoașterii legate atât de etiologia cât și progresia bolii, dar și potențiale perspective în elaborarea unor strategii terapeutice inovative.

Este imperativ, prin urmare, să se exploreze rolul multifuncțional al TNF- α și a altor markeri asociați în carcinogeneza gastrică, pentru a clarifica calitatea lui în predicția evoluției bolii și în optimizarea tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Choi YY, Noh SH, Cheong JH. Evolution of Gastric Cancer Treatment: From the Golden Age of Surgery to an Era of Precision Medicine. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1177. doi:10.3349/ymj.2015.56.5.1177
2. Ellison EC, Zollinger RM. *Zollinger's Atlas of Surgical Operations*. 10. edition. McGraw-Hill Education; 2016.
3. Mocan L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. *JCM.* 2021;10(12):2557. doi:10.3390/jcm10122557
4. Stadt lander CTKH. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.* *Microbe Magazine.* 2006;1(3):152-153. doi:10.1128/microbe.1.152.2
5. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;291(2):187. doi:10.1001/jama.291.2.187
6. Robinson K, Kaneko K, Andersen LP. *Helicobacter*: Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter.* 2017;22(S1):e12406. doi:10.1111/hel.12406
7. Zou K, Yang S, Zheng L, Yang C, Xiong B. Efficacy and safety of target combined chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis and system review. *BMC Cancer.* 2016;16(1):737. doi:10.1186/s12885-016-2772-5
8. Jørgensen JT. Targeted HER2 Treatment in Advanced Gastric Cancer. *Oncology.* 2010;78(1):26-33. doi:10.1159/000288295
9. Xu HB, Huang F, Su R, Shen FM, Lv QZ. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(5):589-601. doi:10.1007/s00228-015-1828-9
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled

trial. *The Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X

11. Li H, Yu C, Jiang J, et al. An anti-HER2 antibody conjugated with monomethyl auristatin E is highly effective in HER2-positive human gastric cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2016;17(4):346-354. doi:10.1080/15384047.2016.1139248

Număr total referințe bibliografice utilizate în teză: 80

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

Articole publicate in extenso ca rezultat al cercetării doctorale

Articole publicate in reviste ISI ca prim autor:

1. **Rosu, M.C.**; Tarta, C.; Moldovan, S.; Neamtu, A.A.; Ardelean, A.; Capitanio, M.; Herczeg, D.; Faur, I.F.; Bende, R.; Pilat, L.; Prunoiu, V.M.; Neamtu, C.; Totolici, B.D.. Integrating TNF- α with Established Tumor Markers to Enhance Prognostic Accuracy in Gastric Cancer: A Prospective Observational Study. *Biomedicines* **2025**, 13, 928. <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/4/928> IF=3.9.
2. Blidisel, A.; **Rosu, M.C.**; Neamtu, A.A.; Totolici, B.D.; Pop-Moldovan, R.O.; Ardelean, A.; Iovin, V.C.; Faur, I.F.; Dehelean, C.A.; Dema, S.A.; Neamtu, C.. Predictive Factors Aiding in the Estimation of Intraoperative Resources in Gastric Cancer Oncologic Surgery. *Cancers* **2025**, 17, 2038. <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/12/2038> IF=4.5.

Articole publicate in reviste BDI ca prim autor:

1. **.Rosu, M.C.**; Mihnea P.D.; Ardelean, A.; Moldovan, S.D.; Popetiu, R.O.; Totolici, B.D.. Clinical significance of tumor necrosis factor- α and carcinoembryonic antigen in gastric cancer. JOURNAL of MEDICINE and LIFE. VOL: 15 ISSUE: 1 JANUARY 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35186129/>
2. **Rosu, M.C.**; Ardelean, A.; Moldovan, S.D.; Faur, F.I.; Nesi, A.; Totolici, B.D.. The importance of CA 72-4 and CA 19-9 dosing in gastric cancer. JOURNAL of MEDICINE and LIFE. VOL: 16 ISSUE: 2 FEBRUARY 2023.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10015578/>