

UNIVERSITATEA "TITU MAIORESCU",
ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

STUDIUL REACȚIEI INFLAMATORII ÎN CANCERUL GASTRIC

REZUMAT

Conducător de doctorat:
Prof. univ. dr. Dan Florin UNGUREANU

Student doctorand,
Alexandru Giubelan

București, 2024

CUPRINS

Introducere	pag. 3
Capitolul I - Date actuale privind histofiziologia stomacului	pag. 4
Capitolul II - Actualități în cancerul gastric	pag. 6
Capitolul III - Relația inflamație – cancer	pag. 8
Capitolul IV – Importanța temei. Obiectivele studiului	pag. 10
Capitolul V – Aspecte clinico-statistice ale cancerului gastric în județul Gorj	pag. 11
Capitolul VI – Studiul histopatologic și imunohistochimic al reacției inflamatorii în cancerul gastric	pag. 13
Capitolul VII – Evaluarea markerilor inflamatori serici implicați în carcinogeneza gastrică	pag. 15
Capitolul VIII – Angiogeneza tumorală în cancerul gastric	pag. 17
Capitolul IX - Discuții	pag. 19
Capitolul X – Concluzii	pag. 21
Bibliografie selectivă	pag.22

INTRODUCERE

Cancerul gastric (GC) este una dintre cele mai frecvente tumori maligne ale sistemului digestiv uman la nivel mondial. Totuși, pe măsura continuării cercetărilor, descoperirea de noi metode de diagnostic precoce a făcut ca incidența și mortalitatea carcinomului gastric să scadă în ultimii ani. Cu toate acestea, conform Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului, incidența carcinomului gastric în 2020 a fost a cincea cea mai mare, cu o rată a incidenței de circa 5,6%, și cu o rata a mortalității de 7,7%, ceea ce a făcut din cancerul gastric a patra cea mai gravă formă de cancer în ceea ce privește mortalitatea (Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al, 2021). Peste un milion de cazuri de GC au fost diagnosticate în 2020 la nivel mondial și 769.000 de decese au fost atribuite GC în același an. Prevalența GC este de două ori mai mare la bărbați, comparativ cu femeile, și variază în funcție de zona geografică, cu o prevalență mult mai mare în țările din Asia de Est și din Europa de Est (Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al, 2021; Kattan J, Karak FE, Farhat F, et al, 2022).

Cu toate eforturile de diagnostic și tratament precoce, trebuie să recunoaștem că această neoplazie este încă o boală majoră care afectează viața și sănătatea unui număr mare de oameni. Pacienții care dezvoltă un cancer gastric precoce, în general, nu au simptome evidente, deci boala nu este ușor de detectat; majoritatea pacienților diagnosticați pentru prima dată au deja cancer gastric în stadii avansate (Nizioł M, Zińczuk J, Zaręba K, et al, 2021).

GC este o boală multifactorială, în etiopatogenia căreia, atât factorii de mediu, cât și cei genetici pot avea un impact major asupra apariției și dezvoltării acesteia. Rata de incidență a GC crește progresiv cu vârsta; vârsta medie la diagnosticare este de 50-70 de ani.

Incidența GC prezintă o mare diversitate geografică. Datele clinico-statistice arată că mai mult de 50% dintre cazurile noi de cancer gastric apar în țările în curs de dezvoltare. Zonele cu cea mai mare probabilitate de dezvoltare a GC cuprind regiuni precum

America Centrală și de Sud, Europa de Est și Asia de Est (în special China și Japonia). Regiunile cu risc scăzut includ Australia și Noua Zeelandă, Asia de Sud, Africa de Nord și de Est și America de Nord (Ang TL, Fock KM, 2014). Rata de supraviețuire la cinci ani este ușor bună doar în Japonia. În Europa, rata de supraviețuire la 5 ani fluctuează între 10-30% (Matsuda T, Saika K, 2013).

În ceea ce privește relația dintre inflamație și GC, trebuie să menționăm că este o problemă extrem de actuală. În ultimele două decenii, contribuția sistemului imunitar

și a inflamației la dezvoltarea, progresia și terapia cancerului a recăpătat un interes enorm. În prezent, biologia cancerului trece de la o viziune „centrată pe celulele canceroase” la un concept mai cuprinzător care plasează celulele canceroase într-o rețea de celule stromale, care sunt compuse din fibroblaste și celule vasculare și celule imunitare care formează toate împreună micromediul tumoral (TME).

Speranța de descoperire a unor noi mecanisme care stau la baza posibilelor vindecări și prevenire a cancerului a determinat numeroase studii ale sistemului imunitar în direcții foarte diferite, inclusiv obținerea de vaccinuri împotriva cancerului și celule imune anticancer, anticorpi anticancer, etc. (McGranahan N, Swanton C, 2017; Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al, 2019).

Studiile efectuate în prezenta teză de doctorat au căutat să evedențieze impactul cancerului gastric asupra populației din județul Gorj, tipurile de celule imune care infiltrază tumora gastrică și participă la formarea micromediului tumoral, intensitatea reacției inflamatorii și expresia serologica a unor citokine inflamatorii la pacienții cu cancer gastric aflați în supraveghere oncologică.

CAPITOLUL I - Date actuale privind histofiziologia stomacului

Stomacul era considerat, în mod tradițional, ca un sac muscular gol care primește alimentele și inițiază a doua fază a digestiei. La ora actuală, această viziune simplistă a fost înlăturată, numeroase studii din ultimii 30 de ani arătând faptul că stomacul este cel mai sofisticat organ al tubului digestiv, cu fiziologie, biochimie, imunologie și microbiologie, unice. Toate substanțele ingerate, inclusiv cele care contribuie la nutriția individului, trebuie ”să negocieze” mai întâi, mai multe aspecte de fiziologie acest organ. Funcția biologică unică de secreției a acidului gastric, nu numai că inițiază procesul digestiv, dar acționează și ca o primă linie de apărare împotriva microbilor din alimente.

Forma și dimensiunile stomacului depind de tipul constituțional al fiecărui individ, dar și de starea de vacuitate sau plenitudine. În stare de vacuitate, la indivizii normostenici, stomacul are forma literei ”J”, prezentând anatomic, o porțiune verticală și una orizontală (Koelz HR, 1992).

Porțiunea verticală a stomacului este cea mai voluminoasă, cuprinzând 2/3 din stomac. La rândul său, această porțiune este împărțită în trei zone:

- zona cardia, o zonă de aproximativ 3-4 cm în jurul orificiului cardia caracterizată prin prezența glandelor cardiale, glande tubulare ramificate de tip mucos;

- fornixul gastric sau fundul stomacului, zona superioară, dilatată a stomacului, plin cel mai adesea cu gaze;

- corpul stomacului este porțiunea ce mai mare a stomacului. El se întinde de la fornix până la incizura unghiulară a stomacului.

Porțiunea orizontală este delimitată de porțiunea verticală printr-un plan oblic de la dreapta spre stânga, ce trece prin incizura pilorică, iar la stânga de șanțul duodenopiloric în care se află vena prepilorică. Și această porțiune este împărțită anatomic în două segmente:

- antrul sau vestibulul gastric, situat în continuarea corpului gastric, cu traiect spre dreapta și ușor ascendent, cu lungime variabilă de circa 10 centimetri;

- canalul piloric, o zonă cilindrică, de circa 3-4 cm ce continuă zona antrală, având un traiect ascendent și spre dreapta. Limita dintre cele două segmente ale porțiunii orizontale este destul de imprecisă, fiind dată de șanțul piloric greu vizibil, mai ales când stomacul este plin cu alimente (Didio LJ, Anderson MC, 1968).

Similar celorlalte organe care alcătuiesc tubul digestiv, peretele stomacului este format din patru tunici celulare, suprapuse una peste altă și anume: *tunica mucoasă*, *tunica submucoasă*, *tunica musculară*, *tunica seroasă*. Spre deosebire de esofag și intestin, peretele stomacului are o grosime de circa 0,5 cm, lumen mult mai larg și o activitate peristaltică mai intensă după ingestia de alimente.

Mucoasa gastrică este tunica cea mai importantă a stomacului, atât în condiții fiziologice cât și patologice. Ea continuă mucoasa esofagiană la nivelul orificiului cardia și se continuă cu mucoasa duodenală la nivelul pilorului. Mucoasa gastrică prezintă trei structuri: epitelul, corionul, musculara mucoasei.

Epiteliul gastric este un epiteliu cilindric, simplu, monomorf și acoperă întreaga suprafață a mucoasei gastrice, inclusiv criptele gastrice. Celulele epitelului gastric secretă un mucus care conține o varietate de glicoproteine care nu coagulează cu acidul acetic și nu este solubil cu acidul clorhidric. Mucusul formează la suprafața epitelului o peliculă groasă de circa 1 cm care protejează mucoasa gastrică de acțiunea distructivă a elementelor biochimice (acidul clorhidric, pepsina) prezente în sucul gastric.

Corionul mucoasei gastrice este un țesut conjunctiv lax, bogat în vase sanguine și numeroase celule aparținând sistemului imun (limfocite, plasmocite, rare macrofage și mastocite). În partea sa profundă, în apropierea musculareii mucoasei, conține numeroase infiltrații limfoide și chiar foliculi limfoizi solitari, (mai ales în apropierea

muscularei mucoasei), ceea ce face să fie numit "corion de apărare". În corion se găsesc numeroase glande tubulare drepte: cardiale, fundice și pilorice.

Submucoasa este bine reprezentată. Ea este constituită din țesut conjunctiv lax, bogat în celule conjunctive (limfocite, plasmocite, mastocite, eozinofile), substanță fundamentală, fibre de colagen și elastice, vase sanguine și limfatice.

Musculara la nivelul stomacului este, de asemenea, bine dezvoltată. Ea este formată din fibre musculare netede dispuse în trei straturi: un strat extern, longitudinal, care continuă stratul extern al muscularei esofagiene; un strat mijlociu, circular, foarte dezvoltat în regiunea pilorică unde formează și sfincterul piloric; un strat intern oblic mai dezvoltat în porțiunea verticală a stomacului.

Seroasa peritoneală acoperă stomacul și participă la fixarea lui de organele din cavitatea abdominală (ficat, colon, diafragm). Ea este formată dintr-un epiteliu pavimentos simplu așezat pe o membrană bazală.

Mucoasa gastrică își menține integritatea structurală și funcțiile, în ciuda expunerii continue la factori nocivi (HCl și pepsină care sunt capabili să digere țesuturile). În condiții normale, integritatea mucoasei este menținută prin mecanisme de apărare, care includ factori preepiteliali („barieră” mucus-bicarbonat-fosfolipide), o „barieră” epitelială (celule epiteliale de suprafață legate prin joncțiuni strânse și generând bicarbonat, mucus, fosfolipide, peptide, prostaglandine (PG) și proteine de șoc termic), reînnoirea continuă a celulelor realizată prin proliferarea celulelor progenitoare (reglată de factori de creștere și PGE₂), flux sanguin continuu prin microvasele mucoase, o „barieră” endotelială, inervație senzorială și generare de prostaglandine și oxid nitric. Leziunile mucoasei pot apărea atunci când factorii nocivi depășesc o apărare intactă a mucoasei sau atunci când mecanismele de apărare ale mucoasei sunt afectate.

CAPITOLUL II. Actualități în cancerul gastric

Cancerul gastric (GC) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, fiind una dintre cele mai frecvente neoplasme la nivel mondial (Hu J, Yu J, Gan J, et al, 2020). Conform unor studii, GC cu un număr de circa 1 050 000 de cazuri noi în fiecare an, este al cincilea cancer din lume și a treia cauză de deces cauzată prin cancer, fiind responsabil pentru aproape 800.000 de decese în fiecare an (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al, 2018; Petryszyn P, Chappelle N, Matysiak-Budnik T, 2020). Incidența și mortalitatea cancerului gastric variază substanțial de la o țară la alta. Ratele

de incidență sunt ridicate (până la 32 de cazuri la 100.000) în Asia de Est și de Vest. Zonele cu incidență scăzută (< 7 cazuri la 100.000) sunt America de Nord, Europa de Nord și majoritatea regiunilor Africii (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al, 2018).

Cu toate eforturile depuse de către sistemele medicale pentru prevenirea acestei boli, rezultatele clinice sunt încă slabe datorită în principal diagnosticării tardive a maladii, răspunsului slab la măsurile terapeutice și naturii foarte eterogene a bolii (Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, et al, 2018).

Factorii de risc care predispun la cancerul gastric includ infecția cu *Helicobacter pylori*, fumatul, obiceiurile alimentare nesănătoase (consum mare de alimente conservate cu sare, afumate, carne roșie și procesată, aport redus de fructe și legume proaspete), infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV), consumul de alcool, factori hormonal (hormonul estrogen), precum și modificării ale microbiotei gastrice prin utilizarea pe termen lung a inhibitorilor pompei de protoni (Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al, 2020; Eusebi LH, Telese A, Marasco G, et al, 2020; Fukayama M, Abe H, Kunita A, et al, 2020).

Helicobacter pylori este prezent în mai mult de 60% din cancerele gastrice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a clasificat *H. pylori* drept cancerigen de grup 1. Trebuie menționat că potențialul carcinogen al diferitelor tulpini de *H. pylori* nu este același și că unele tulpini de *H. pylori* sunt mai predispuse la inducerea cancerului gastric decât altele, probabil prin inducerea unei inflamații gastrice mai severe (Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY, 2017).

Carcinogeneza gastrică reprezintă un proces morfologic, o progresie de la mucoasa normală prin gastrită cronică (inflamația cronică a mucoasei gastrice), atrofia mucoasei (pierderea glandelor gastrice) și metaplazia intestinală (substituirea epitelului gastric cu epiteliul intestinal), a displazie (neoplazie intraepitelială) și carcinom. Această succesiune de evenimente fiziopatologice poate dura câțiva ani și a fost desemnată drept cascada Correa.

Helicobacter pylori este o bacterie gram-negativă, mobilă, microaerofilă, în formă de spirală cae poate trăi în stomacul uman. Infecția cu *H. pylori* apare de obicei în copilărie și rămâne toată viața, în lipsa unui tratament antimicrobian adecvat. Se estimează că 50% din populația umană a lumii este colonizată cronic cu *H. pylori*, iar aproximativ 15% dintre persoanele infectate dezvoltă ulcer gastric (Wang Q, Liu G, Hu C, 2019; Avila F, Theoduloz C, Lopez-Alarcon C, et al, 2017; Kanner J, Selhub J, Shpaizer A, et al, 2017; Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, et al, 2019).

Răspunsurile imune ale gazdei la infecția cu *H. pylori* sunt complexe și antrenează atât mecanismele imune înnăscute și cât și adaptive (Yoshikawa T, Naito Y, 2000). Având în vedere contactul inițial cu agentul patogen, diverse antigene ale *H. pylori*, cum ar fi acidul lipoteicoic, lipoproteinele, lipopolizaharidele, HSP-60, NapA, ADN-ul și ARN-ul se leagă de receptorii celulelor gastrice, inclusiv de receptorii toll-like (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 și TLR10) situate pe membranele celulelor epiteliale și TLR9, găsite în veziculele intracelulare (Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, Jiménez Abreu JA, et al, 2015).

CAPITOLUL III. Relația inflamație - cancer

Inflamația este răspunsul organismului la apariția unor leziuni care alterează homeostazia țesuturilor, leziuni care pot fi fizice, ischemice (cauzate de o alimentare insuficientă cu sânge a unui organ), infecțioase, expunerea la toxine sau alte tipuri de traume. Răspunsul inflamator al organismului provoacă modificări celulare și moleculare, răspunsuri ale sistemului imun, care au ca rezultat proliferarea celulară și repararea țesutului deteriorat până la "restitutio ad integrum". Rolul inflamației este de a elimina cauza inițială a leziunii celulare și tisulare, de a curăța celulele necrotice și țesuturile deteriorate din cauza insultei inițiale și a procesului inflamator și de a iniția repararea țesuturilor.

Inflamația poate fi acută sau cronică. Procesul inflamator acut este inițiat de celulele imune rezidente deja prezente în țesutul implicat afectat de agresiune, în principal de macrofagele rezidente în țesuturi, celule dendritice, mastocite și chiar celulele conjunctive. Aceste celule posedă receptori de suprafață cunoscuți sub denumirea de "receptori de recunoaștere a modelelor" (PRR), care recunosc două subclase de molecule: "modele moleculare asociate patogenului" (PAMP) și "modele moleculare asociate leziunii" (DAMP).

Inflamația acută poate fi privită ca prima linie de apărare împotriva rănilor. Mediatorii inflamatori sunt de scurtă durată și sunt degradați rapid în țesuturi.

Inflamația cronică este o inflamație care durează luni sau ani. Macrofagele, limfocitele și plasmocitele, predomină în inflamația cronică, în contrast cu neutrofilele care predomină în inflamația acută. Aceste celule produc citokine inflamatorii, factori de creștere, enzime și, prin urmare, contribuie la progresia leziunilor tisulare și la repararea secundară a leziunilor, inclusiv prin fibroză locală (Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, et al, 2019). După activare, macrofagele sunt sursa principală de factori de creștere și citokine (TGF- β 1, PDGF, bFGF, TGF- α , TNF- α și IL-1) care modulează

repararea țesuturilor. Celulele din micromediul local (celule endoteliale, mezenchimale neuroendocrine sau epiteliale) sunt profund modificate de produsele de sinteză eliberate din macrofage. Macrofagele reglează, de asemenea, remodelarea locală a țesuturilor prin modificarea componentelor matricei extracelulare (ECM), stimulând producția de enzime proteolitice (de exemplu, matrixmetaloproteinaze), curățarea celulelor apoptotice și necrotice și modularea angiogenezei (Fritsch C, Simon-Assmann P, Keding M, et al, 1997).

Numeroase studii epidemiologice și experimentale au sugerat că inflamația cronică reprezintă un risc major de apariția a cancerului, iar terapiile antiinflamatorii au demonstrat eficacitatea în prevenirea și tratamentul cancerului (Gonda TA, Tu S, Wang TC, 2009; Grivennikov SI, Karin M, 2009; Grivennikov SI, Greten FR, Karin M, 2010). Azi este unanim acceptat că unele boli inflamatorii cronice predispun la cancer. De exemplu, bolile inflamatorii intestinale precum boala Crohn și colita ulceroasă sunt asociate cu risc crescut de adenocarcinom de colon, iar pancreatita cronică este legată de o rată crescută de cancer pancreatic (Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al, 2010). Infecția cu *Helicobacter pylori*, un factor de risc major pentru dezvoltarea cancerului gastric. Bacteria *H. pylori* colonizează stomacul uman și induce gastrită atrofică cronică, metaplazie intestinală și cancer gastric.

Celulele inflamatorii produc mediatori solubili, cum ar fi metaboliții ai acidului arahidonic, citokinele și chemokinele, care acționează prin recrutarea celulelor inflamatorii la locul leziunii, producând cantități mai mari de specii reactive de oxigen (ROS).

Inflamația contribuie la inițierea tumorii prin inducerea deteriorării ADN-ului celular și a instabilității cromozomiale; promovează dezvoltarea tumorii prin creșterea proliferării celulelor tumorale și a rezistenței la apoptoză. De asemenea, inflamația stimulează, angiogeneza și remodelarea țesuturilor, ambele contribuind la invazia celulelor tumorale și la metastazarea lor pe cale limfatică sau sanguină (Grivennikov SI, Greten FR, Karin M, 2010; Kundu JK, Surh YJ, 2012).

Tumorile sunt entități structurale complexe eterogene în care celulele canceroase sunt încorporate într-o matrice extracelulară și o rețea vasculară, înconjurată de o mare varietate de celule imune înăscute și adaptive și celule stromale (Kundu JK, Surh YJ, 2012). Această rețea celulară diversă comunică prin contact direct, produc citokine și chemokine și acționează atât în mod autocrin, cât și paracrine, pentru a governa creșterea și progresia tumorii (VendraminiCosta DB, Carvalho JE, 2012).

Stresul oxidativ este definit ca un dezechilibru între producția de radicali liberi așanumiții oxidanți sau specii reactive de oxigen (ROS) și eliminarea acestora prin mecanisme de protecție sau factori antioxidanți. Acest dezechilibru duce la deteriorarea unor biomolecule importante din celule, cu impact potențial negativ asupra întregului organism (Ďuračková Z, 2010). ROS sunt produșii ai unui metabolism celular normal și joacă un rol vital în stimularea căilor de semnalizare în celulele vegetale și animale, ca răspuns la schimbările condițiilor de mediu, intra- și extracelulare. Majoritatea ROS sunt generați în celule de lanțul respirator mitocondrial (Poyton RO, Ball KA, Castello PR, 2009). În timpul reacțiilor metabolice endogene, celulele aerobe produc ROS, cum ar fi anionul superoxid (O_2^-), peroxid de hidrogen (H_2O_2), radical hidroxil ($OH\bullet$) și peroxizi organici, ca produși normali ai reducerii biologice a oxigenului molecular. ROS, produși pe o perioadă lungă de timp, pot determina modificări semnificative asupra structurii și funcțiilor celulelor, pot induce mutații somatice și transformare neoplazică a celulelor (Fang J, Seki T, Maeda H, 2009; Khandrika L, Kumar B, Koul S, et al, 2009). Numeroase studii au arătat că inițierea și progresia cancerului sunt legate de stresul oxidativ, care se manifestă prin creșterea mutațiilor AND, deteriorarea ADNului, instabilitatea genomului și proliferarea celulară (Visconti R, Grieco D, 2009).

CAPITOLUL IV. Importanța temei. Obiectivele studiului

Cancerul gastric este rezultatul unei interacțiuni complexe între factorii de mediu, geneticii gazdei și factorii microbieni. După anii 1982, când doi medici australieni Marshall și Warren au descoperit bacteria *Helicobacter pylori* și au făcut legătura dintre infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) și patologia gastrică, mecanismele fiziopatologice ale principalelor afecțiuni gastice au suferit modificări semnificative. Din acel moment, cele mai multe dovezi au sprijinit ideea că infecția cu *H. pylori* este o condiție prealabilă pentru patologia gastro-duodenală. Mai multe boli gastro-intestinale, inclusiv gastrita, ulcerul peptic, ulcerul duodenal și adenocarcinomul gastric s-au dovedit a fi puternic asociate cu infecția cu *H. pylori* (Del Prete C, Muthiah A, Almhanna K, 2020).

Azi este unanim acceptat că infecția cu *H. pylori* este principalul factor de risc pentru cancerul gastric non-cardial, care reprezintă circa 90% din cazuri. *H. pylori* a fost identificat drept cancerigen din Grupa I de către Agenția Internațională pentru Cercetare a Cancerului în 1994, care a reconfirmat această clasificare în 2009 (Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB, 2023; Piazuolo MB, Carneiro F, Camargo MC, 2023).

Pe lângă infecția cu *H. pylori*, expunerea prelungită la diverși factori dietetici, care sunt considerați agresivi pentru mucoasa gastrică (de exemplu, alcool, sare, alimente afumate, carne procesată etc.) poate duce la inflamație și leziuni premaligne (Toh JWT, Wilson RB, 2020). Astfel, inflamația cronică este puternic asociată cu cancerul și o poartă către dezvoltarea malignității.

O altă dovadă a interrelației dintre cancer și inflamație este faptul că utilizarea regulată a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene la persoanele cu infecție cu *H. pylori* poate reduce în mod eficient riscul de cancer gastric (Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al,

2010), confirmând studiile care au arătat că inflamația cronică dezvoltată în urma infecției cu *H. pylori* contribuie la apariția cancerului gastric. Dovezile acumulate indică faptul că factorii legați de inflamație, joacă de asemenea, un rol important în recurența și metastazarea unor tipuri de cancer, inclusiv a cancerului gastric.

Din aceste motive considerăm că studiul ”*reacției inflamatorii în cancerul gastric*” poate aduce date noi în cunoașterea medicală. Obiectivele studiului sunt:

- studiul clinico-statistic al cancerului gastric într-o zonă geografică a țării pentru evaluarea incidenței generale a cancerului gastric;
- evaluarea histopatologică și imunohistochimică a inflamației din cancerul gastric; - evaluarea nivelurilor serice a unor markeri biologici cu rol în inflamația gastrică;
- evaluarea procesului de angiogeneză în cneul gastric.

CAPITOLUL V. Aspecte clinico-statistice ale cancerului gastric în județul Gorj

În studiul de față am analizat toate documentele medicale aflate în arhiva Spitalul Județean de Urgență din Tg. Jiu, respectiv registrele de evidență al internărilor în secțiile de chirurgie și oncologie, foile de observație ale fiecărui pacient în parte, buletinele de analize biologice, buletinele histopatologice ale pacienților cu cancer gastric, operați, buletinele histopatologice ale biopsiilor gastrice, buletinele de imagistică medicală (ecografice, radiologice, computer tomografice și de rezonanță magnetică) efectuate la bolnavii de cancer gastric.

Au fost identificate 2 loturi de pacienți cu cancer gastric:

- lotul I – pacienții care au fost diagnosticați cu cancer gastric și au fost internați în secția de chirurgie a Spitalul Județean de Urgență din Tg. Jiu, unde au fost operați, internați în perioada 2017-2021;

- lotul II – pacienți cu cancer gastric aflați în tratament la secția oncologie a Spitalului Județean de Urgență din Tg. Jiu.

Studiul lotului I

În perioada 2017-2021, în secția de chirurgie a Spitalului Județean de Urgență din Tg. Jiu, au fost internați și operați un număr de 147 de pacienți, cu un număr de 27-32 de pacienți în fiecare an calendaristic. Dintre aceștia, 109 (74,15%) au fost bărbați, iar 38 (25,85%) au fost femei. Cele mai multe cazuri au fost înregistrate în 2018 (32 de cazuri), iar cele mai puține în anul 2020 (27 de pacienți). Raportul dintre bărbați și femei s-a menținut pe întreaga perioadă a celor 5 ani de zile, luați în studiu, fiind de circa 3/1.

Cele mai multe cazuri internate și operate la Spitalului Județean de Urgență din Tg. Jiu au reprezentat urgențe medicale, manifestate clinic prin hemoragii de tract digestiv superior, respectiv ca hematemză și melenă. Diagnosticul de cancer gastric s-a stabilit pe baza examenului clinic, biologic, imagistic (examen gastric cu substanță de contrast, radiografii pulmonare, computer-tomografii) și examen gastroscopic.

Analizele biologice au arătat că aproape toți pacienții erau infectați cu bacteria *Helicobacter pylori*.

Studiul lotului II

La finele anului 2021, în evidența secției de Oncologie, erau înregistrați un număr de 403 pacienți cu cancer gastric, operați și chimiotratați. Dintre aceștia 260 de pacienți, reprezentând 65% erau de sex masculin, iar 143, reprezentând 35%, erau de sex feminin. Din analiza documentelor medicale referitoare la factorii de risc, am consemnat faptul că majoritatea pacienților fuseseră infectați cu *Helicobacter pylori*.

Cele mai frecvente localizări ale tumorilor au fost la nivelul corpului gastric (162 de cazuri) și la nivelul polului superior al stomacului, respectiv la nivelul fornixului (160 de cazuri). Cele 2 localizări însumează 322 de cazuri, adică 79,51% din tot lotul de pacienți. Cancerul cu localizare cardială a însumat numai 60 de cazuri, adică circa 15% din totalul lotului, în timp ce cancerul antral a însumat numai 11 cazuri, adică mai puțin de 3% din tot lotul. Cancerul gastric cu localizări multiple (cancerul sincron) a însumat numai 10 cazuri, adică circa 2,5% din tot lotul nostrum.

Examele histopatologice pe piesele de exereză chirurgicală au arătat că din cele 403 cazuri de tumori gastrice, marea majoritate au fost reprezentate de adenocarcinoamele gastrice. Astfel, în rândul bărbaților au fost înregistrate 246 de adenocarcinoame, în timp ce la femei au fost înregistrate doar 136 de adenocarcinoame. În total, în evidența secției de Oncologie din Tg. Jiu, la date

studiului erau înregistrați, în tratament și supraveghere, un număr de 382 de pacienți cu adenocarcinoame gastrice, ceea ce reprezintă aproape 95% din toți pacienții lotului.

Limfoamele gastrice, cunoscute ca cea de-a doua cea mai frecventă tumoare malignă gastrică, în studiul nostru a fost întâlnită doar la 9 pacienți, ceea ce reprezintă circa 2,2% din totalul lotului. Alte tipuri de tumori gastrice cu o incidență redusă, înregistrate la lotul nostru au fost tumorile stromale gastrice (GIST), adenoacantoamele și carcinoamele cu celule scuamoase. Toate aceste tipuri histopatologice au însumat doar 12 cazuri, ceea ce reprezintă sub 3% din totalul lotului.

Incidența cancerului gastric a crescut odată cu vârsta. Dacă înainte de 30 de ani nu au fost înregistrate cazuri de cancer gastric, între 31 și 60 de ani au fost înregistrate 60 de cazuri; după vârsta de 60 de ani incidența cancerului gastric a crescut de 5-6 ori, fiind înregistrate 343 de cazuri. De aceea considerăm că persoanele peste 60 de ani necesită un program medical special de depistare precoce și tratare a cancerului gastric.

CAPITOLUL VI. Studiul histopatologic și imunohistochimic al reacției inflamatorii în cancerul gastric

Studiul s-a realizat pe un număr de 32 de piese histopatologice de adenocarcinoame gastrice, care au constituit obiectul studiilor histopatologice și imunohistochimic.

Preparatele histopatologice au fost colorate cu hematoxilină-eozină, cea mai utilizată metodă de evidențiere a țesuturilor și cu tricromicul pe bază de verde de lumină după metoda Goldner-Szeckeli.

Studiul imunohistochimic s-a realizat pe același material biologic, utilizându-se anticorpii: anti-CD3 pentru studiul limfocitelor T, anti-CD20 pentru studiul limfocitelor B, anti-CD68 pentru studiul marofagelor și anti-CD79a pentru studiul plasmocitelor.

În studiul nostru, am evidențiat prezența unei reacții inflamatorii cronice la toți pacienții și pe toate preparatele histopatologice analizate. Ea a apărut la examenul microscopic ca fiind formată din aglomerări de celule aparținând sistemului imunitar (limfocite, plasmocite, macrofage), diseminate difuz, neomogen, atât intratumoral cât și peritumoral.

Prezența celulelor inflamatorii, asociate cu creșterea cantității de fibroblaste asociate cancerului, schimbarea compoziției matricei conjunctive extracelulare, dezvoltarea unor noi fibre de colagen și apariția vaselor de angiogeneză tumorală, au creat un nou mediu pentru celulele tumorale, numit micromediu tumoral.

Evidențierea limfocitelor T în micromediul tumoral

Limfocitele T sunt unele dintre cele mai importante tipuri de leucocite ale sistemului imunitar și joacă un rol central în răspunsul imun adaptativ. Grupuri de subtipuri specifice de celule T diferențiate au o varietate de funcții importante în controlul și modelarea răspunsului imun.

În studiul nostru, limfocitele T au apărut distribuite neomogen în stroma tumorală conjunctivo-vasculară, dar și printre celulele glandelor tumorale. Frecvent am observat un contact foarte strâns între celulele tumorale și limfocitele T, aspect care ar sta probabil la baza procesului de toleranță imună.

Analizând valorile numerice medii ale limfocitelor T imunomarcate cu ajutorul anticorpului anti-CD3, am remarcat ca acestea au variat de la o valoare minima de 63 celule/ câmp până la o valoare medie maxima de 165 celule/câmp.

În studiul nostru am remarcat că tumorile gastrice bine diferențiate au prezentat un infiltrat inflamator mai redus și mai puține limfocite T, comparativ cu adenocarcinoamele slab diferențiate.

Evidențierea limfocitelor B în micromediul tumoral

În studiul nostru, limfocitele B, au fost mai puțin reprezentate în micromediul tumoral, comparativ cu limfocitele T, ceea ce arată ca imunitatea umorală este mai puțin activată în neoplazii, comparativ cu imunitatea celulară. Similar limfocitelor T și limfocitele B au avut o distribuție neomogenă în micromediul tumoral, fiind identificate numai în stroma conjunctivă tumorală.

Studiul valorile numerice medii ale limfocitelor B imunomarcate cu ajutorul anticorpului anti-CD20, a arătat că acestea au variat de la 36 celule/ camp, până la o valoare medie maxima de 109 / câmp si a prezentat o valoare medie globala de 60/câmp.

Evidențierea plasmocitelor în micromediul tumoral

Plasmocitele sunt celule relativ noi în știința biomedicală, deoarece recunoașterea sa funcțională datează abia de la mijlocul secolului al XX-lea. Sunt celule care se diferențiază din limfocitele B în urma infecției cu bacterii sau virusuri și a vaccinării, cu funcția înalt specializată, și anume aceea de a produce și secreta anticorpi, moleculele efectoare ale imunității umorale. Anticorpii trec în sânge, devenind anticorpi circulanți și pot persista aci un timp îndelungat, în absența antigenului, oferind protecție imună pentru întreaga viață.

În studiul nostru, evidențierea plasmocitelor în stroma tumorală s-a făcut prin utilizarea anticorpului anti-CD79a. Plasmocitele au fost evidențiate în septurile

conjunctive ale stromei tumorale, într-un număr mai mare sau mai mic, fără nici o legătură cu gradul de diferențiere tumorală. Ele au fost mult mai numeroase, comparativ cu limfocitele B.

Studiind valorile numerice medii ale plasmocitelor imunomarcate cu ajutorul anticorpului anti-CD79a, am remarcat că acestea au variat de la 15 celule/ câmp până la o valoare medie maxima de 166 celule/ câmp și a prezentat o valoare medie globala de 82 celule/ câmp.

Evidențierea macrofagelor în micromediul tumoral

Macrofagele asociate tumorilor (TAM) sunt macrofage care participă la formarea micromediului tumoral. Aceste celule sunt prezente pe scară largă în diferite tumori. TAMurile pot promova creșterea tumorii, invazia, metastazele și rezistența la medicamente. S-a presupus că diferențierea funcțională a macrofagelor este strâns legată de plasticitatea acestora, iar fenotipul său funcțional este reglat de moleculele din micromediile tumorale.

În studiul nostru macrofagele au fost marcate specific prin tehnicile de imunohistochimie, prin utilizarea anticorpului anti-CD68. Evaluarea macrofagelor în micromediul tumoral și peritumoral a arătat o prezență relativ numeroasă a acestor celule, atât în stroma conjunctivă cât și printre celulele tumorale, în contact direct cu fibroblastele din stroma tumorală sau cu celulele tumorale. Acest aspect microscopic sugerează posibilitatea transmiterii directe a unor mesageri biochimici între celulele tumorale și macrofage.

Evaluarea valorile numerice medii ale macrofagelor imunomarcate cu ajutorul anticorpului anti-CD68, a arătat că numărul acestora a variat de la 27 celule/ câmp, până la o valoare medie maxima de 86 celule/ câmp și au prezentat o valoare medie globala de 48 celule/ câmp.

CAPITOLUL VII. Evaluarea markerilor inflamatori serici implicați în carcinogeneza gastrică

În timpul inflamației, mastocitele și limfocitele, plasmocitele, macrofagele sunt recrutate la locul leziunii, ceea ce duce o infiltrare cu celule imune a țesuturilor și la o eliberare și acumulare crescută de radicali liberi de oxigen (ROS) la locul leziunii. Acest mediu inflamator/oxidativ susținut duce la formarea unui cerc vicios, care poate deteriora celulele epiteliale și stromale vecine sănătoase și, pe o perioadă lungă de timp, poate duce la carcinogeneză.

Studiul s-a efectuat pe 40 de seruri recoltate de la 40 de pacienți cu cancer gastric,

care au fost infectați în antecedente cu *Helicobacter pylori*, aflați în diferite stadii de tratament și supraveghere la secția de Oncologie a spitalului din Tg. Jiu. Toți pacienții cu cancer gastric suferiseră o intervenție chirurgicală cu scop curativ, respectiv gastrectomie parțială sau totală și făceau chimioterapie sau alte tratamente adjuvante.

De asemenea, au fost recoltate 40 de seruri de la 40 de pacienți care au fost internați în secția de medicină internă a Spitalului Județean din Tg. Jiu, diagnosticați clinic și paraclinic (gastroscopie) cu gastrită cronică, *H. pylori* pozitivi.

Analiza biochimică a probelor s-a făcut prin tehnica ELISA. **Determinarea valorilor proteinei C-reactivă (CRP).**

Pentru proteina C-reactivă rezultatele normale în serul uman sunt <5 ug/ml. În studiul nostru, valorile PCR au variat la pacienții cu cancer gastric de la 1,05 ug/ml la 32,04 ug/ml.

Din cei 40 de pacienți investigați, doar 11 (27,5%) au avut valori crescute la PCR.

La pacienții cu gastrită cronică valorile serologice ale PCR au variat de la 1,05 ug/ml la 33,75 ug/ml. Dintre cei 40 de pacienți cu gastrită cronică 13 (32,5%) au avut valori ale PCR mai mari de 5 ug/ml.

Determinarea valorilor interleukinei 6 (IL-6)

Valoarea normală a IL-6 serice la om este <7 pg/ml (IL-6 <7 pg/ml). În studiul nostru, la pacienții cu cancer gastric valoarea medie IL-6 a variat de la 0,8 pg/ml, la 18,4 pg/ml. Din cei 40 de pacienți cu cancer gastric, doar 4 (10%) au avut valori peste 7 pg/ml, restul de 36 de pacienți (90%) au avut valori cuprinse între 0,8 și 7 pg/ml.

Lotul de seruri provenite de la pacienții cu gastrite au prezentat valori ale IL-6 cuprinse între 0,8 și 21,7 pg/ml. Aici, 8 pacienți (20%) au avut valori serice mai mari de 7 pg/ml. În ansamblu, valoarea medie a IL-6 pe întregul lot a fost de 7,5 pg/ml.

Determinarea valorilor interleukinei 10 (IL-10)

Valorile serice normale la om ale IL-10 sunt <3 pg/ml. În studiul nostru, în serurile provenite de la pacienții cu cancer gastric am găsit valori ale IL-10 cuprinse între 2 și 29 pg/ml. La 29 de pacienți (72%) titurile serice ale IL-10 erau mai mari de 3 pg/ml.

În serurile provenite de la pacienții cu gastrită cronică, valorile serice ale IL-10 au variat între 1 și 31 pg/ml, 20 de seruri (50%) având valori mai mari de 3 pg/ml ale IL-10. **Determinarea valorilor interleukinei 18 (IL-18)**

Valorile normale ale IL-18 sunt <3000 pg/ml. În studiul nostru, în serul pacienților cu cancer gastric valoarea IL-18 a variat de la 0 (zero) la 4 409 pg/ml, 21 de pacienți având valori de peste 3000 pg/ml. La pacienții cu gastrită cronică valoarea

serică a IL-18 a variat de la 0 (zero) la 10 249 pg/ml, 16 pacienți având valori mai mari de 3000 pg/ml. Aici s-au înregistrat diferențe semnificative de valori ale IL-18 între cele două loturi de pacienți.

Determinarea valorilor factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α)

Valoarea normală a TNF-alfa este de 0-20 pg/ml. În studiul nostru, în serul pacienților cu cancer gastric, valoarea TNF-alfa a variat 17 la 98 pg/ml, majoritatea pacienților având valori ridicate; valoarea medie a TNF-alfa la pacienții cu cancer gastric a fost de 43 pg/ml. În serul pacienților cu gastrită cronică valoarea TNF-alfa a variat de la 11 la 32 pg/ml, valoarea medie fiind de 17 pg/ml.

CAPITOLUL VIII Angiogeneza tumorală în cancerul gastric

Procesul de angiogeneză sau formarea de noi vase de sânge este un semn distinctiv al reparării, expansiunii și remodelării țesuturilor în timpul unor procese fiziologice sau patologice.

Studiul s-a realizat pe un număr de 46 de tumori gastrice care au provenit de la bolnavii cu cancer gastric diagnosticați și operați în Clinica a III-a de Chirurgie Generală, Spitalul Județean de Urgență din Craiova, județul Dolj și secția de chirurgie a Spitalului județean din Tg. Jiu, județul Gorj, în perioada 2020-2022. Practic, din registrele laboratoarelor de Anatomie patologică au fost selectați pacienții cu cancer gastric operați, apoi au fost selectate fragmente de tumori gastrice incluse în parafină care proveneau de la acești pacienți.

Pentru evidențierea structurilor microscopice din tumoră am utilizat colorația clasică cu hematoxină-eozină (HE), iar pentru imunomarcare s-au folosit următorii anticorpi:

- anti-CD34 pentru evidențierea celulelor endoteliale din vasele de sânge de neoformație;
 - anti-VEGF-A pentru marcarea celulelor care sintetizează factorul de creștere al endoteliilor vasculare;
 - anti-triptază, pentru evidențierea specifică a mastocitelor
 - anti-alfa actină musculară netedă (α -SMA) pentru evidențierea fibroblastelor tumorale.
- Studiul histopatologic al preparatelor obținute de noi, în colorații clasice hematoxină-eozină (HE) a arătat faptul că, în ansamblu, există o vascularizație, accentuată, anarhică a tumorilor gastrice, identificându-se zone cu vase sanguine congestionate și zone cu microhemoragii. Prezența unor microhemoragii în stroma tumorală denotă sinteza și excreția de către celulele endoteliale a unor enzime

proteolitice care distrug peretele capilar și participă la remodelarea micromediului tumoral.

Analiza imaginilor imunohistochimice obținute prin marcarea celulelor endoteliale cu un anticorp specific (anti-CD34) a arătat că tumorile gastrice, indiferent de gradul de diferențiere tumorală, dispun de o rețea vasculară abundentă, anormală, cu vase de dimensiuni variabile, cele mai multe de tip capilar, dispuse adesea anarhic.

Celulele endoteliale care intră în structura tunicii interne a vaselor de sânge au apărut în unele vase de angiogeneză cu dispunere discontinuă, fără conexiuni joncționale, hiperpermeabile, creând posibilitatea apariției edemului local în micromediul tumoral, dar și extravazarea plasmei a leucocitelor și chiar a hematiilor, ceea ce confirmă posibilitatea de apariție a microhemoragiilor intratumorale.

Unele vase de angiogeneză au apărut în relație strânsă cu celulele tumorale, ceea ce sugerează un schimb intens de substanțe nutritive între vasele sanguine și celulele canceroase.

De asemenea, vasele de angiogeneză au prezentat un număr redus de pericite, ceea ce ne facem să credem că sunt vase tinere, imature atât morfologic cât și funcțional.

Celulele tumorale sunt capabile să sintetizeze factori care stimulează formarea de noi vase (angiogeneză) pentru a-și asigura creșterea și metastazarea. Unul din acești factori este factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF). Noi am evaluat VEGF-A cel mai activ factor din familia VEGF. În studiul nostru, intensitatea reacției la VEGF-A a fost mai intensă decât în adenocarcinoamele bine diferențiate, comparativ cu cele slab diferențiate.

Mastocitele sunt celule particulare ale matricei conjunctive care pot fi evidențiate numai prin colorații speciale (albastru de metilen, albastru de toluidină) sau prin tehnici de imunohistochimie. În studiul nostru am utilizat anticorpul anti-trptază. Triptaza este cea mai abundentă serin-proteinază derivată din granule secretoare conținute în mastocite.

În studiul nostru am constatat prezența unui număr crescut de mastocite în micromediul tumoral. Numărul lor a fost mai mare în adenocarcinoamele bine diferențiate comparativ cu adenocarcinoamele slab diferențiate. De asemenea, am remarcat că aceste celule sunt atașate adesea vaselor de sânge și prezintă o degranulare spontană și permanentă, aspecte care indică o legătură fiziologică între vasele de sânge și mastocite.

Procesul de angiogeneză tumorală se derulează într-un mediu patologic, numit mediu tumoral, unde fibroblastele locale se transformă în ”fibroblaste asociate cancerului”, celule care sintetizează o nouă matrice conjunctivă adaptată necesităților celulelor tumorale.

În studiul nostru, folosind anticorpii anti-alfa SMA, am evidențiat o gamă largă de fibroblaste activate care sintetizează o nouă matrice conjunctivă, caracteristică tumorilor.

CAPITOLUL IX. Discuții

Cancerul gastric (GC) este a cincea malignitate ca prevalență. Deși incidența și mortalitatea cancerului gastric au scăzut puternic în ultimii 70 de ani, mai ales în țările occidentale, el rămâne totuși o mare problemă de sănătate publică la nivel Mondial și cu pecădere în țările în curs de dezvoltare.

S-a estimat că infecția cu *H. pylori* este responsabilă pentru mai mult de 75 % din cancerul gastric distal (antral). Se crede că infecția cu *H. pylori* induce carcinogeneză în zona antrală sau la nivelul unghiului gastric, de unde progresează spre corpul gastric, iar în formele avansate, progresează până la nivelul fornixului.

Țările cu rate ridicate de cancer gastric au, de obicei, o prevalență ridicată a infecției cu *H. pylori*, iar scăderea prevalenței cu *H. pylori* în țările dezvoltate este paralelă cu scăderea incidenței cancerului gastric. Studiile prospective au susținut, de asemenea, asocierea dintre infecția cu *H. pylori* și riscul de cancer gastric. Însă, cea mai convingătoare dovadă pentru legătura dintre *H. pylori* și cancerul gastric provine dintr-un studiu prospectiv pe 1 526 de participanți japonezi, unde cancerul gastric s-a dezvoltat la 2,9% dintre persoanele infectate și la niciunul dintre indivizii neinfecțai (Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al, 2001).

Cancerul gastric asociat cu *H. pylori* este strâns asociat cu gastrită atrofică, care se asociază la rândul său cu factorii de mediu, și mai ales dietă și modificări ale incidenței cancerului gastric rapid cu migrarea sau dieta. Dovezile epidemiologice și biologice sugerează că gastrita atrofică este un factor de risc important pentru adenocarcinomul gastric de tip intestinal.

Printre factorii dietetici, aportul mare de sare este asociat cu un risc mai mare de apariție a cancerului gastric, în principal în asociere cu infecție cu *H. pylori*. Multe studii cazcontrol au demonstrat constant o asociere pozitivă între consumul de pește sărat, carne sărată, legume sărate și cancer gastric, iar această asociere a fost recent confirmată printr-o revizuire sistematică a datelor epidemiologice disponibile

(Tsugane S, 2006; Tsugane S, Sasazuki S, 2007). Alimentele conservate cu sare și nitriții dietetici, care se găsesc uneori din abundență în carnea conservată, sunt potențial cancerigene. Consumul de alimente sărate poate crește riscul de infecție cu *H pylori* și poate acționa sinergic pentru a promova dezvoltarea cancerului gastric. În etiopatogenia cancerului gastric intervin și factori care țin de individ (gazdă). Astfel, riscul de cancer gastric a fost asociat cu numeroase polimorfisme genetice, în principal cu cel care antrenează gene legate de inflamație.

Un alt factor de risc identificat de noi, implicat în apariția cancerului gastric, a fost vârsta. Din cei 403 de pacienți cu cancer gastric, din evidența secției de Oncologie din Spitalul Tg. Jiu, 343 (85%) de pacienți aveau vârsta peste 60 de ani. Datele noastre confirmă alte studii care arată că, în ansamblu, incidența cancerului crește cu vârsta (Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al, 2014). Noi considerăm că leziunile celulare sunt precedate de modificări moleculare care se instalează progresiv sub influența factorilor carcinogenetici, cele mai multe cazuri de cancer gastric având debut după 60 de ani (debut convențional).

În ceea ce privește sexul pacienților cu cancer gastric, în studiul nostru am constatat că 65% dintre pacienți au fost bărbați și 35% femei. Datele noastre corespund altor studii internaționale care arată că tumorile gastrice afectează preponderent bărbații. În general, prevalența cancerului gastric este de două ori mai mare la bărbați comparativ cu femeile și variază geografic, cu o prevalență mult mai mare fiind găsită în unele țări din Asia de Est și din Europa de Est (Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al, 2021; Kattan J, Karak FE, Farhat F, ET AL, 2022).

Și noi, ca și alți autori am constatat că majoritatea cazurilor de cancer gastric au fost diagnosticate tardiv, în stadiile III și IV, atunci când au apărut semne clinice ale complicațiilor generate de cancer. Conform unor studii, diagnosticarea bolii în stadii avansate va avea un rezultat terapeutic slab (Thrift AP, Nguyen TH, 2021; Hu HM, Tsai HJ, Ku HY, et al, 2021).

Factorii de risc menționați și de noi, care includ sexul, statutul socioeconomic, factori dietetici precum consumul de sare și tutun, cafea și consumul de alcool, anumite tulburări autoimune, factori ereditari și de mediu, *infecția cu Helicobacter pylori* și chirurgia gastrică, își pun amprenta asupra tratamentului. Prezența a mai multor factori de risc pot prezice un prognostic prost în cancerul gastric (cum ar fi vârsta înaintată, dimensiunea mai mare a tumorii, invazia limfovasculară și metastaza ganglionilor limfatici) (Alshehri A, Alanezi H, Kim BS, 2020; Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, ET AL, 2020).

Detectarea precoce este standardul de aur pentru managementul tuturor tipurilor de cancer, inclusiv a cancerului gastric. Ghidurilor japoneze pentru screeningul cancerului gastric a recomandat screening-ul endoscopic de rutină la fiecare 2 ani, pentru persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste.

Azi, există în întreaga lume o renaștere a cercetărilor privind legătura dintre inflamație și cancer. Mediatorii proinflamatori produși în mod excesiv și cronic pot contribui însă la promovarea și progresia tumorii (Ben-Baruch A, 2006).

Într-o stare inflamatorie există o rată mare de turnover celular și micromediul este adesea foarte oxidativ și nitrozativ, crescând astfel oportunitățile de deteriorare a ADN-ului și apariții de mutații somatice celulare, care ar sta la baza procesului de carcinogeneză. Inflamația cronică poate promova un mediu care este propice carcinogenezei și este implicată în inițierea, promovarea și progresia tumorii.

Micromediul tumoral este creat de tumoră și dominat de interacțiunile induse de celulele tumorale cu restul elementelor structurale (Whiteside TL, 2006).

CAPITOLUL X. Concluzii

1. Cancerul gastric reprezintă o problemă de sănătate publică și în județul Gorj. La finele anului 2021, la secția de Oncologie din Tg. Jiu, erau în evidență un număr de 403 pacienți cu diferite forme de cancer gastric, cei mai mulți, în supraveghere postoperatorie.

2. Dintre cei 403 pacienți cu cancer gastric, operați și chimiotratați, 260 de pacienți, reprezentând 65% erau de sex masculin, iar 143, reprezentând 35%, erau de sex feminin.

Datele noastre se corelează cu datele publicate de alte studii din alte țări care au demonstrat că tumorile gastrice afectează preponderent sexul masculin.

3. Examenenele histopatologice efectuate pe piesele de exereză chirurgicală sau biopsii gastrice au arătat că din cele 403 cazuri de tumori gastrice, marea majoritate au fost reprezentate de adenocarcinoamele gastrice (382 cazuri, reprezentând 94,78%). Dintre acestea, în rândul bărbaților au fost înregistrate 246 (64,40%) de adenocarcinoame, în timp ce la femei au fost înregistrate doar 136 (35,60%) de adenocarcinoame.

4. Incidența cancerului gastric a crescut odată cu vârsta. Sub vârsta de 60 de ani au fost înregistrate doar 60 de cazuri (14,88%); între 61 și 70 de ani au fost înregistrate 169 cazuri (41,93%), iar peste 71 de ani au fost înregistrați 174 pacienți

(43,17%). Ca atare, cu vârsta de peste 60 de ani erau înregistrați un număr de 343 de pacienți reprezentând 85,11%.

5. Examenene histopatologice și imunohistochimice au arătat că:

a) tumorile gastrice prezintă în structura lor infiltrate inflamatorii mai intense sau mai reduse, formate din limfocite (B și T), plasmocite, macrofage care, alături de vasele de neoformație și de fibroblastele asociate cancerului creează un micromediu tumoral favorabil pentru dezvoltarea și metastazarea celulelor tumorale.

b) evidențierea specifică a acestor celule s-a făcut prin utilizarea unor anticorpi specifici fiecărui tip de celulă.

c) cele mai numeroase celule aparținând sistemului imun, puse în evidență prin tehnici de imunohistochimie, au fost macrofagele asociate cancerului, plasmocitele și limfocitele T.

6. Studiul interleukinelor serologice a arătat faptul că IL-18 și TNF-alfa ar putea fi utilizați ca markeri pentru depistarea precoce a bolilor gastrice, inclusiv a cancerului gastric, cele două citokine prezentând valori crescute în cancerul gastric.

7. Studiul angiogenezei tumorilor gastrice a arătat că acestea dispun de o rețea vasculară abundentă, anormală, cu vase de dimensiuni variabile, cele mai multe de tip capilar, dispuse adesea anarhic. Celulele endoteliale care intră în structura tunicii interne a vaselor de sânge au apărut în unele vase de angiogeneză cu dispunere discontinuă, fără conexiuni joncționale, hiperpermeabile, creând posibilitatea apariției edemului local dar și extravazarea plasmei a leucocitelor și chiar a hematiilor, ceea ce confirmă posibilitatea de apariție a microhemoragiilor intratumorale.

Bibliografie selectivă

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. PMID: 33538338.
2. Kattan J, Karak FE, Farhat F, Gerges DA, Mokaddem W, Chahine G, Khairallah S, Fakhruddin N, Makarem J, Nasr F. Prevalence of Her2-neu status and its

- clinicopathological association in newly diagnosed gastric cancer patients. *BMC Cancer*. 2022, 22(1):111-114. doi: 10.1186/s12885-022-10206-1. PMID: 36316658; PMCID: PMC9623963.
3. Nizioł M, Zińczuk J, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Increased tensin 4 expression is related to the histological type of gastric cancer. *World J Clin Oncol*. 2021 Dec 24;12(12):1202-1214. doi: 10.5306/wjco.v12.i12.1202. PMID: 35070739; PMCID: PMC8716987.
 4. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014 Dec;55(12):621-8. doi: 10.11622/smedj.2014174. PMID: 25630323; PMCID: PMC4291998.
 5. Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Nov;43(11):1157-8. doi: 10.1093/jjco/hyt166. PMID: 24186939
 6. McGranahan N, Swanton C. Cancer Evolution Constrained by the Immune Microenvironment. *Cell*. 2017 Aug 24;170(5):825-827. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.012. PMID: 28841415.
 7. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, Bakir MA, Moore DA, Hiley CT, Lund T, Tanić M, Reading JL, Joshi K, Henry JY, Ghorani E, Wilson GA, Birkbak NJ, Jamal-Hanjani M, Veeriah S, Szallasi Z, Loi S, Hellmann MD, Feber A, Chain B, Herrero J, Quezada SA, Demeulemeester J, Van Loo P, Beck S, McGranahan N, Swanton C; TRACERx consortium. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature*. 2019 Mar;567(7749):479-485. doi: 10.1038/s41586-019-1032-7. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30894752; PMCID: PMC6954100.
 8. Koelz HR. Gastric acid in vertebrates. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;193:2-6. doi: 10.3109/00365529209095998. PMID: 1290053.
 9. Didio LJ, Anderson MC. The 'Sphincters' of the Digestive System. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.

10. Hu J, Yu J, Gan J, Song N, Shi L, Liu J, Zhang Z, Du J. Notch1/2/3/4 are prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer. *Aging* (Albany NY). 2020 Feb 6;12(3):2595-2609. doi: 10.18632/aging.102764. PMID: 32028262; PMCID: PMC7041744.
11. Petryszyn P, Chapelle N, Matysiak-Budnik T. Gastric Cancer: Where Are We Heading? *Dig Dis*. 2020;38(4):280-285. doi: 10.1159/000506509. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32062657.
12. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, Almeida GM. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):50-63. doi: 10.1159/000473881. PMID: 28618420.
13. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, et al. Heterogeneity in gastric cancer: From pure morphology to molecular classifications. *Pathobiology* 2018, 85:50-63. <https://doi.org/10.1159/000473881>.
14. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;35(9):1495-1502. doi: 10.1111/jgh.15037. PMID: 32181516.
15. Avila F, Theoduloz C, Lopez-Alarcon C, Dorta E, Schmeda-Hirschmann G. Cytoprotective Mechanisms Mediated by Polyphenols from Chilean Native Berries against Free Radical-Induced Damage on AGS Cells. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2017, 2017, 9808520.
16. Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, Thakral F, Yerer MB, Sak K, Varol M, Jain A, Khan MA, Sethi G. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules* 2019, 9, 735.
17. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterol. Res*. 2019, 12, 275–282.

18. Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, Jiménez Abreu JA, Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, Graham DY, Yamaoka Y. Toll-like Receptor 10 in *Helicobacter pylori* Infection. *J Infect Dis.* 2015;212:1666–1676.
19. Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, Brightling CE. T2 Biologics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 MayJun;7(5):1405-1416. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.036. PMID: 31076058.
20. Fritsch C, Simon-Assmann P, Kedinger M, Evans GS. Cytokines modulate fibroblast phenotype and epithelial-stroma interactions in rat intestine. *Gastroenterology.* 1997 Mar;112(3):826-38. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041244. PMID: 9041244.
21. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. *Cell Cycle.* 2009 Jul 1;8(13):2005-13. doi: 10.4161/cc.8.13.8985. Epub 2009 Jul 11. PMID: 19550141.
22. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025. PMID: 20303878; PMCID: PMC2866629.
23. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev.* 2010 Feb;20(1):65-71. doi: 10.1016/j.gde.2009.11.004. Epub 2009 Dec 25. PMID: 20036794; PMCID: PMC2821983.
24. Kundu JK, Surh YJ. Emerging avenues linking inflammation and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2012 May 1;52(9):2013-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.035. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22391222.
25. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Sep;20(7):332-40. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.001. PMID: 19733481.
26. Del Prete C, Muthiah A, Almhanna K. Does tumor profile in gastric and gastroesophageal (GE) junction cancer justify off-label use of targeted therapy?- a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020 Sep;8(17):1110. doi: 10.21037/atm-20-3510. PMID: 33145329; PMCID: PMC7575969.
27. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin*

Oncol. 2023 May;20(5):338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36959359.

28. Piazuolo MB, Riechelmann RP, Wilson KT, Algood HMS. Resolution of Gastric Cancer-Promoting Inflammation: A Novel Strategy for Anti-cancer Therapy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:319-359. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_13. PMID: 31123895; PMCID: PMC6602908.
29. Toh JWT, Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 3;21(17):6451. doi: 10.3390/ijms21176451. PMID: 32899442; PMCID: PMC7503565.
30. Alshehri A, Alanezi H, Kim BS. Prognosis factors of advanced gastric cancer according to sex and age. *World J Clin Cases*. 2020 May 6;8(9):1608-1619. doi: 10.12998/wjcc.v8.i9.1608. PMID: 32432139; PMCID: PMC7211541.
31. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020004. doi: 10.4178/epih.e2020004. Epub 2020 Feb 2. PMID: 32023777; PMCID: PMC7056944.