



MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT
MODIFICĂRI ALE SISTEMULUI NERVOS
AUTONOM ÎN TUMORILE MALIGNNE GASTRICE

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. CRISTIN CONSTANTIN VERE

STUDENT – DOCTORAND:

ALINA-MARIA V. BALEA (MEHEDINȚEANU)

CRAIOVA

2022

CUPRINS

1. INTRODUCERE	1
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	2
2.1. EPIDEMIOLOGIA ȘI INCIDENȚA CANCERULUI GASTRIC	2
2.2. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL GASTRIC	2
2.3. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV ȘI CANCERUL GASTRIC	4
2.3.1. Sistemul nervos simpatic, transportorul de norepinefrină, metanefrina și normetanefrina serică	4
2.3.2. Sistemul nervos parasimpatic și receptorul M3 muscarinic	4
2.4. RATA VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC ÎN CANCERUL GASTRIC	5
3. CONTRIBUȚII PROPRII	6
3.1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	6
3.1.1. MATERIAL ȘI METODĂ	7
Studiul I. Corelații între aspecte clinico-patologice și sistemul nervos vegetativ în cancerul gastric	7
Studiul II. Evaluarea epinefrinei și norepinefrinei în cancerul gastric	7
Studiul III. Expresia receptorilor M3 muscarinici ai acetilcolinei în cancerul gastric	9
3.2. REZULTATE	9
Studiul I. Corelații între aspectele clinico-patologice și sistemul nervos vegetativ în cancerul gastric.....	9
Studiul II. Evaluarea epinefrinei și norepinefrinei în cancerul gastric	10
Studiul III. Expresia receptorilor M3 muscarinici în cancerul gastric	10
4. DISCUȚII	11
5. CONCLUZII	13
6. BIBLIOGRAFIE	14

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

ACC - American College of Cardiology / Colegiul American de Cardiologie

ADN - Acid dezoxi-ribo-nucleic

AHA - American Heart Association / Asociația Americană a Inimii

AJCC - American Joint Committee on Cancer / Comitetul mixt american pentru cancer

CG – Cancer gastric

EBV - Virusul Epstein-Barr

ECG - Electrocardiografie

EDS - Endoscopie digestivă superioară

EDTA - Acid Etilendiaminotetraacetic

HE - Colorație Hematoxin-Eozină

MT - Colorație Tricrom Masson

mTOR - Mechanistic Target of Rapamycin

MUC4 - Gena mucin 4

NET - Norepinephrine Transporter / Transportorul de norepinefrină

RMN - Rezonanță magnetică nucleară

VAcHT - Transportorul vezicular al acetilcolinei

VEGF - Vascular endothelial growth factor / Factor endotelial de creștere vasculară

VEGFR - Vascular endothelial growth factor receptor / Receptorul factorului endotelial de creștere vasculară

1. INTRODUCERE

Cancerul gastric este o afecțiune malignă care reprezintă la momentul actual, o reală problemă de sănătate publică, datorită faptului că acest tip de neoplazie, în ciuda disponibilității unor multiple metode de diagnostic precoce, cât și a opțiunilor avansate de tratament, continuă să fie una dintre cele mai agresive boli oncologice. Această patologie multifactorială este caracterizată atât de evoluția rapidă și prognosticul nefavorabil, cât și de numărul mare de decese în rândul pacienților cu acest diagnostic.

Un factor de risc major în această patologie este considerat stresul, care prin perturbarea activității sistemului nervos central vegetativ, atât cel simpatic, cât și cel parasimpatic, poate determina declanșarea procesului de carcinogeneză gastrică.

Implicarea sistemului nervos autonom asupra activității cardiace a pacienților cu neoplasm gastric incluși în studiu, a fost evaluată prin studierea variabilității frecvenței cardiace (VFC), în timpul monitorizării electrocardiografice (ECG) Holter. Din punct de vedere histopatologic (HP) și imunohistochimic (IHC), a fost evidențiată activitatea receptorilor sistemului nervos simpatic prin evaluarea transportorului de norepinefrină/norepinephrine transporter (NET), dar și a celor din sistemul nervos parasimpatic, reprezentați de receptorul muscarinic M3, în funcție de diferitele grade de diferențiere histopatologică ale adenocarcinomului gastric. A treia evaluare efectuată în acest studiu a fost de tip biologic, prin dozarea metanefrinelor și a normetanefrinelor plasmatice din serul pacienților cu cancer gastric.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1. EPIDEMIOLOGIA ȘI INCIDENȚA CANCERULUI GASTRIC

Cancerul gastric este o afecțiune malignă cu un impact major asupra sănătății publice la nivel mondial. În 2020, conform Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului - Globocan, au fost raportate peste un milion de cazuri noi și s-a înregistrat un număr mare de decese, aproximativ 769.000 de decese anuale. Pe baza acestor statistici, patologia gastrică oncologică ocupă locul cinci ca incidență, iar ca mortalitate, locul patru din totalul de cazuri de cancer diagnosticate anual [1].

Neoplasmul gastric este o afecțiune multifactorială, determinată de factori de risc variați, atât genetici cât și de mediu [2], dintre aceștia cei mai importanți fiind infecția cu *Helicobacter pylori*, dieta și stilul de viață, leziunile precanceroase.

2.2. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL GASTRIC

Simptomatologia pacientului cu neoplasm gastric, în special cel în stadii inițiale, este de cele mai multe ori absentă. Când se manifestă, tabloul clinic este influențat de topografia tumorii, complicațiile care apar odată cu evoluția bolii și bineînțeles de prezența sindroamelor paraneoplazice care însoțesc această afecțiune.

Stabilirea diagnosticului de certitudine este un element obligatoriu în patologia oncologică, acesta orientează medicul în primul rând asupra unei strategii terapeutice, cât și în stabilirea prognosticului și evoluției bolii.

Mijloacele de diagnostic paraclinic în ceea ce privește cancerul gastric sunt complexe, această afecțiune dispunând de tehnici de endoscopie digestivă superioară, care permit evidențierea tumorii primare, dar și biopsierea țesutului pentru stabilirea ulterioară a diagnosticului histopatologic de certitudine. Examenele imagistice de tipul RMN, CT, PET-CT, ecografie abdominală sunt extrem de utile pentru stabilirea extensiei reale a bolii [3, 4].

Markerii tumorali nu sunt suficient de sensibili și specifici în stabilirea diagnosticului cancerului gastric [2], de cele mai multe ori aceștia sunt utilizați în monitorizarea tratamentului oncologic. Principalii markeri urmăriți în neoplasmul gastric sunt: antigenul carcinoembrionar CEA, antigenul carbohidrat CA19-9 și antigenul carbohidrat CA72-4.

Cel mai frecvent tip de diagnostic histopatologic pentru neoplasmul gastric este adenocarcinomul, care reprezintă aproximativ 95% din totalul tumorilor gastrice [5]. Localizarea cea mai frecventă este situată în regiunea antro-pilorică (aproximativ 50-60% din cazuri), fiind urmată de regiunea din mica curbură (20%), restul tumorilor fiind situate în corpul gastric, regiunea cardio-tuberozitară și marea curbură [4].

Sistemul folosit pentru stadializarea cancerului este sistemul TNM (tumoră, nodul, metastază), care conform stadializării AJCC (American Joint Committee on Cancer) are următoarele semnificații: T evaluează invazia tumorală sau, mai exact, descrie tumora primară, N caracterizează starea ganglionilor limfatici, iar M semnifică prezența sau absența metastazelor la distanță. Această a opta ediție a sistemului de stadializare, elaborată în 2018, este în prezent cea mai utilizată și acceptată metodă de evaluare a stadializării cancerului [6].

2.3. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV ȘI CANCERUL GASTRIC

2.3.1. Sistemul nervos simpatic, transportorul de norepinefrină, metanefrina și normetanefrina serică

O componentă a sistemul nervos vegetativ, și anume sistemul nervos simpatic, este responsabilă de răspunsul simpatic-adrenergic sau reacția de luptă. La nivelul glandelor suprarenale, mai exact la nivelul medularei acestora (porțiunea centrală) sunt secretați hormoni similari numiți catecolamine, printre care adrenalina (epinefrina) și noradrenalina (norepinefrina). Aceștia sunt eliberați în circulația sangvină în perioade de stres atât fizic, cât și emoțional, ducând la apariția unor modificări atât la nivel endocrin, cât și fiziologic. Metanefrinele și normetanefrinele libere plasmatică sunt metaboliți biologic inactivi ai adrenalinei și noradrenalinei [7].

Transportorul de norepinefrina (NET) este un transportor de monoamine care are rolul principal de captare a norepinefrinei celulare, dar totodată și de transport al dopaminei extracelulare. Procesul de captare a acestor doi mediatori este important pentru reglarea concentrațiilor plasmatică ale acestora, motiv pentru care acest mecanism este folosit ca țintă terapeutică în cazul unor medicamente antidepresive precum reboxetina, duloxetina, desipramina [8].

2.3.2. Sistemul nervos parasimpatic și receptorul M3 muscarinic

Activitatea sistemului nervos parasimpatic, exercitată prin principalul receptor al acestui sistem, și anume receptorul M3 muscarinic, a fost asociată cu dezvoltarea, evoluția și diseminarea cancerului gastric.

Sistemul nervos parasimpatic este implicat în mecanismele moleculare care pot inhiba sau stimula creșterea tumorală, în funcție de tipul de receptor muscarinic al acetilcolinei (mAChR) implicat. S-a demonstrat că toate cele 5 subtipuri de mAChR (M1-M5) sunt implicate în homeostazia gastrică, chiar dacă rolul fiecărei clase de receptori nu a fost stabilit clar [9, 10]. Activitatea mAChR este crescută în câteva tipuri de cancer al sistemului gastrointestinal, localizate în stomac, pancreas și la nivelul colonului [11].

2.4. RATA VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC ÎN CANCERUL GASTRIC

Prin definiție, variabilitatea frecvenței cardiace (VFC) este un parametru utilizat pentru a măsura variațiile în timp ale ritmului sinusal. Aceste variații reflectă efectele reglatoare ale factorilor hormonal și ale sistemului nervos asupra nodului sinoatrial. Evaluarea acestui indicator este utilă prin simplitatea și fiabilitatea evaluării cantitative a variațiilor și a statusului sistemului nervos autonom [12].

În baza cercetărilor de specialitate curente, evaluarea variabilității frecvenței cardiace poate fi utilizată în diagnosticul timpuriu al cancerului gastric, evaluarea prognosticului și planificarea tratamentului, sau ca obiectiv pentru intervenții în prevenirea bolii sau încetinirea progresiei [13].

3. CONTRIBUȚII PROPRII

3.1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Scopul principal al acestui studiu a fost acela de a evidenția posibilele corelații dintre activitatea sistemului nervos vegetativ și cancerul gastric. Pe baza rezultatelor obținute se poate încerca ulterior îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic în cancerul gastric, precum și identificarea unor noi ținte terapeutice care să permită elaborarea unor strategii superioare de tratament. Punctul de plecare l-a reprezentat faptul că tumorile gastrice sunt o importantă problemă de sănătate publică, deoarece evoluția acestora este de cele mai multe ori nefastă, cu toate că în prezent există mijloace moderne de diagnostic și tratament.

Cele 4 obiective majore ale studiului, legat de activitatea și influența sistemului nervos vegetativ, au constat în: 1. măsurarea valorilor serice ale metaboliților catecolaminelor serice (metanefrina și normetanefrina serică); 2. identificarea imunohistochimică a densității transportorului de norepinefrină (NET); 3. evaluarea densității receptorului M3 muscarinic în țesuturile neoplazice ale pacienților în funcție de gradul de diferențiere celulară; 4. identificarea variabilității ritmului cardiac prin monitorizarea Holter timp de 24 de ore a pacientului oncologic. Toți acești parametri au fost corelați cu stadiul bolii, dar și cu gradul de diferențiere celulară a adenocarcinomului gastric.

3.1.1. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul I. Corelații între aspecte clinico-patologice și sistemul nervos vegetativ în cancerul gastric

În cadrul acestui studiu, care a constituit punctul de plecare al cercetării noastre, au fost analizate cazurile a patru pacienți, dintre care trei au fost diagnosticați cu adenocarcinom gastric și un pacient a avut diagnosticul de limfom gastric. Diagnosticul a fost pus în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență, Craiova în perioada noiembrie 2018 - aprilie 2019. Includerea pacienților în studiu a fost realizată în urma consimțământului scris al pacientului și în concordanță cu regulile Comisiei de etică, fără să fie afectate procedurile de diagnostic și tratament ale pacienților.

Diagnosticul a fost stabilit în urma efectuării endoscopiei digestive superioare. Probele rezultate în urma biopsiei au fost prelucrate histopatologic, dar și imunohistochimic, iar ulterior au fost interpretate din punct de vedere anatomopatologic, în cadrul departamentului de Anatomie patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență, Craiova.

Studiul II. Evaluarea epinefrinei și norepinefrinei în cancerul gastric

Studiul acesta a fost unul observațional, în care au fost incluși 91 de pacienți diagnosticați cu cancer gastric cu diferite grade de diferențiere tumorală. Diagnosticul s-a pus în urma intervenției chirurgicale sau a endoscopiei digestive superioare, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova, între noiembrie 2017 și octombrie 2018. De asemenea, s-a folosit și un grup de control, în care au fost selectați 200 de pacienți fără cancer, din aceeași categorie de vârstă și de același sex ca și pacienții cu cancer gastric. Obiectivul primar în acest studiu a fost mortalitatea de orice cauză în primii doi ani după înrolarea în studiu.

Pentru a evalua predominanța sistemului nervos simpatic sau parasimpatic, pacienții au fost monitorizați folosind un ECG Holter TLC5000 (Contec Medical Systems, Qinhuangdao, Hebei Province, China), împreună cu o analiză anterioară a variabilității frecvenței cardiace în ceea ce privește atât frecvența, cât și domeniul timpului. Au fost aplicați zece electrozi de tip plasture pe toracele pacienților, la care au fost conectate 12 cabluri ECG. Parametrii importanți din studiul nostru au fost frecvența cardiacă minimă, medie și maximă, nu numai pe parcursul a 24 de ore, dar și pe parcursul zilei și nopții.

Anticorpii primari folosiți în această cercetare au fost anticorpii monoclonali transportori al norepinefrinei (CL3063)/NBP2-62704 (diluție 1:20; Novus Biological, Abingdon, UK). În final, semnalul a fost identificat prin intermediul 3,3'-diaminobenzidine (DAB) (Dako, Glostrup, Danemarca).

Pentru cuantificarea semnalului imunohistochimic țintă și luând în considerare aspectul histopatologic, imaginile de microscopie ușoară au fost obținute folosind un microscop motorizat Nikon Eclispe 90i (Apidrag, București, România).

Probele de sânge au fost prelevate de la pacienți, în repaus alimentar, aceștia fiind informați să evite alcoolul și cofeina timp de 24 de ore anterior recoltării.

Metanefrinele și normetanefrinele serice au fost cuantificate prin intermediul testului imunosorbant legat de enzimă (ELISA), iar valorile au fost determinate după o etapă de precipitare. Valorile de referință ale acestora au fost următoarele: metanefrine: <65pg/mL și normetanefrine: <196pg/mL, cu limite de detecție de 5 și respectiv 10 pg/mL.

Datele statistice au fost obținute cu softul de analiză grafică a imaginii Image-Pro Plus AMS 7 și au fost exportate în Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SUA) și analizate folosind GraphPad Prism 8 (San Diego, CA, SUA). Toate rezultatele sunt raportate ca abateri medii și standard. Pentru a compara mediile celor două grupuri am folosit Student's *t*-test.

Studiul III. Expresia receptorilor M3 muscarinici ai acetilcolinei în cancerul gastric

Prezentul studiu a inclus un număr 77 pacienți cu cancer gastric din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova. După examinarea CT pentru evaluarea extensiei reale a bolii, s-a practicat intervenția chirurgicală.

Metodele de diagnostic histopatologic (HP) au fost diferite, în funcție de stadiul bolii oncologice. Pacienților cu stadiile I-III de boală, li s-a efectuat gastrectomie și au fost diagnosticați în baza piesei de rezecție, iar pacienții cu stadiul IV au fost diagnosticați în baza biopsiei obținute prin endoscopie digestivă superioară (EDS).

Colorarea s-a efectuat diferit, în funcție de structura evidențiată: nucleii au fost marcați cu ajutorul hematoxilinei, citoplasma cu ajutorul eozinei, iar pentru fibrele de collagen s-a aplicat colorație MT. După colorare, lamele au fost trecute prin băi de alcool cu concentrații crescânde de la 70%, la 100%, a câte 5 minute fiecare, iar apoi au fost clarificate în trei băi de xilen, a câte cinci minute fiecare. În final, lamele au fost fixate cu balsam de Canada, analizate cu microscopul și fotografiate cu ajutorul camerei foto Nikon Eclipse 55i.

3.2. REZULTATE

Studiul I. Corelații între aspectele clinico-patologice ale cancerului gastric și sistemul nervos vegetativ

Acest studiu a avut ca scop inițierea cercetării de bază. În urma rezultatelor acestui studiu am decis evaluarea și mai amănunțită și aprofundată a impactului pe care sistemului nervos vegetativ îl are în apariția și evoluția cancerului gastric. Un alt scop a fost analiza statistică, a vârstei, localizării bolii, sexului, gradului

de diferențiere neoplazică și valorilor serice ale metanefrinelor și normetanefrinelor, ulterior realizându-se corelații între acești parametrii.

În cadrul acestui studiu am analizat cazul a patru pacienți cu vârste cuprinse între 51 și 82 de ani, cu o medie de vârstă de 69,75 de ani (în ceea ce privește sexul, trei dintre acești pacienți erau bărbați și o femeie). Dintre aceștia 3 au fost diagnosticați cu adenocarcinom gastric și unul dintre ei cu limfom gastric.

Studiul II. Evaluarea epinefrinei și norepinefrinei în cancerul gastric

Evaluarea implicării valorii epinefrinei și norepinefrinei serice în cancerul gastric a fost realizată pe un lot de 91 de pacienți cu adenocarcinom gastric, în funcție de gradul de diferențiere tumorală. Dintre aceștia, 34 de pacienți au fost diagnosticați cu adenocarcinom bine diferențiat (G1), reprezentând 37%, 29 de pacienți cu adenocarcinom moderat diferențiat (G2), adică 32% și un număr de 28 de pacienți (31%) au fost diagnosticați cu adenocarcinom slab diferențiat (G3).

Studiul III. Expresia receptorilor M3 muscarinici în cancerul gastric

Grupul analizat a inclus un număr de 77 de pacienți diagnosticați cu cancer gastric, care au fost evaluați în ceea ce privește caracteristicile demografice și caracteristici oncologice patologice specifice.

În funcție de rezultat, tratamentul specific a fost ajustat în concordanță cu stadiul curent al bolii oncologice. În stadiile incipiente I-III, pacienții au fost îndrumați către chirurgie pentru gastrectomie, iar cei în stadiul avansat IV au urmat un tratament oncologic specific, în funcție de examenul HP și IHC. Evaluarea macroscopică a adenocarcinomului gastric s-a realizat cu EDS pentru tumorile inoperabile în stadiu avansat, sau după operație din piesa de rezecție, pentru tumori operabile, în stadiu incipient.

4. DISCUȚII

Pe parcursul ultimelor decenii au existat numeroase studii care au arătat faptul că activarea sistemului nervos simpatic duce la eliberarea neurotransmițătorilor catecolaminici din glandele suprarenale în sânge prin axa sistemului simpatic-adrenomedular. Cu toate acestea, rolul glandelor suprarenale în controlul tumorilor maligne încă nu este înțeles în totalitate, fapt care ne-a determinat să studiem amănunțit efectul pe care sistemul nervos simpatic îl are în dezvoltarea cancerului prin eliberarea locală de neurotransmițători adrenergici în țesuturile periferice [14].

Factorii sociali sau factorii de stres pot prezice efectele asupra sănătății în rândul pacienților cu cancer [15], fapt demonstrat de datele epidemiologice recente, care au arătat că stresul social și fiziologic poate fi asociat cu debutul cancerului [16].

Recent, în urma cercetărilor amănunțite, s-a demonstrat că indivizii care sufereau de stres cronic, aveau valori crescute ale neutrofilelor, monocitelor și limfocitelor, cauzate de activarea proliferării hematopoietice din măduva osoasă, asociată cu creșterea expresiei neurotransmițătorilor adrenergici [17].

Pacientul cu cancer gastric este un pacient supus unei forme severe de stres. Experiențele generate de stresul bolii sunt fondate pe amenințarea reprezentată de boala oncologică – cancerul gastric. Diagnosticul de cancer este asociat cu o boală invalidantă, cu moarte, cu mutilare după intervenții chirurgicale.

Subliniind faptul că sistemul nervos joacă un rol important în procesul malignității prin interacțiunea dintre celula canceroasă și nerv, aspect explicat nu doar prin faptul că în cancerul gastric neurotransmițătorii conduc la progresia cancerului, ci și prin faptul că în micromediul tumoral elementele nervoase sunt recrutate în permanent de către celula canceroasă, lucru care conduce la inițierea și progresia malignității [18].

Scopul acestei lucrări este de a încerca și îmbunătății mijloacele de diagnostic timpuriu al cancerului gastric și de asemenea posibilitatea de a descoperii noi terapii țintite pentru aceasta boală oncologică agresivă.

Metanefrinele și normetanefrinele libere plasmatică sunt metaboliți ai catecolaminelor, cele din urmă fiind considerate un hormon ce este eliberat în sânge, în special în timpul perioadelor de stres fizic sau emoțional intens, depresie sau anxietate, cauzând atât modificări fiziologice, cât și endocrine [19]. implicate în inițierea, creșterea și metastazarea tumorală [20, 21].

Am arătat în acest studiu că cele mai crescute valori plasmatică ale metanefrinelor și normetanefrinelor serice erau la pacienții cu adenocarcinom gastric slab diferențiat. Acestea variau și în funcție de gradul de diferențiere, iar valori crescute au fost găsite la pacienții cu localizare tumorală în corpul gastric sau zona pilorică și cu aspect histopatologic de adenocarcinom, cât și printre pacienții care aveau metastaze în ganglionii limfatici regionali sau metastaze la distanță.

Este bine știut faptul că sistemul nervos simpatic influențează activitatea cardiacă, cauzând o frecvență cardiacă crescută, cum s-a arătat la pacienții noștri. Mare parte din pacienții cu cancer gastric din studiul nostru au avut frecvențe cardiace crescute direct proporțional cu nivelele plasmatică ale metanefrinelor și normetanefrinelor libere. Shi et. al au raportat recent că severitatea cancerului gastric la pacienții diagnosticați poate fi de asemenea preconizată de perturbări în tiparele dinamice nonlineare ale variabilității frecvenței cardiace (VFC) [22].

Acest studiu a mai arătat că expresia M3 mAChR a fost mult mai bine reprezentată în adenocarcinomul gastric slab diferențiat (G3). Densitatea receptorilor a scăzut cu gradul de diferențiere, fiind foarte scăzută în tumorile bine diferențiate (G1) și în țesutul normal. Aceste rezultate sugerează că activitatea parasimpatică crescută cauzează o evoluție negativă a cancerului gastric, în corelație cu gradul tumoral de diferențiere.

5. CONCLUZII

- Cancerul gastric este o afecțiune oncologică al cărei diagnostic este întârziat din cauza simptomelor nespecifice care nu conduc la un diagnostic rapid. Simptomele inițiale al acestui tip de boală sunt destul de vagi la început și foarte ușor confundate cu alte boli, mult mai puțin serioase. Acesta este motivul pentru care confirmarea unui astfel de diagnostic generează un nivel așa de mare de stres, asimilat de respectivul pacient ca un șoc emoțional.
- Predominanța activității sistemului nervos simpatic la pacienții cu cancer gastric, prin frecvențe cardiace crescute, metanefrine și normetanefrine libere plasmatică crescute și o expresie crescută a transportorului norepinefrinei în celulele cancerigene/canceroase, este un factor de prognostic negativ pentru acești pacienți. Aceste observații pot evidenția viitoare ținte terapeutice sau de prognostic.
- Cercetările ulterioare, bazate pe rolul M3, pot conduce la identificarea unor metode chirurgicale sau farmacologice de suprimare a hiperactivității muscarinice. Această abordare poate fi benefică pentru prognosticul și calitatea vieții pacienților cu cancer gastric.

6. BIBLIOGRAFIE

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 May;71(3):209-249.
2. Yu J, Zheng W. An Alternative Method for Screening Gastric Cancer Based on Serum Levels of CEA, CA19-9, and CA72-4. *J Gastrointest Cancer*. 2018 Mar;49(1):57-62.
3. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jun;174(6):1551-7. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol* 2000 Aug;175(2):556.
4. Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4574-85.
5. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251-61.
6. Mranda GM, Xue Y, Zhou XG, Yu W, Wei T, Xiang ZP, Liu JJ, Ding YL. Revisiting the 8th AJCC system for gastric cancer: A review on validations, nomograms, lymph nodes impact, and proposed modifications. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb 25;75:103411.
7. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2004 Sep;56(3):331-49.
8. Góral I, Łątka K, Bajda M. Structure Modeling of the Norepinephrine Transporter. *Biomolecules*. 2020 Jan 7;10(1):102.
9. Takeuchi K, Endoh T, Hayashi S, Aihara T. Activation of muscarinic acetylcholine receptor subtype 4 is essential for cholinergic stimulation of gastric

acid secretion: relation to D cell/somatostatin. *Front Pharmacol*, 2016, 7:278.

10. Carlson AB, Kraus GP. Physiology, cholinergic receptors. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), USA, 2021 Aug 23–2022 Jan. Bookshelf ID: NBK526134.

11. Schledwitz A, Sundel MH, Alizadeh M, Hu S, Xie G, Raufman JP. Differential Actions of Muscarinic Receptor Subtypes in Gastric, Pancreatic, and Colon Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 5;22(23):13153.

12. Hu S, Lou J, Zhang Y, Chen P. Low heart rate variability relates to the progression of gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2018 Mar 7;16(1):49.

13. Shi B, Wang L, Yan C, Chen D, Liu M, Li P. Nonlinear heart rate variability biomarkers for gastric cancer severity: A pilot study. *Sci Rep*. 2019 Sep 25;9(1):13833.

14. Peters LJ, Kelly H. The influence of stress and stress hormones on the transplantability of a non-immunogenic syngeneic murine tumor. *Cancer*, 1977, 39:1482-1488.

15. Repasky EA, Eng J, Hylander BL. Stress, metabolism and cancer: Integrated pathways contributing to immune suppression. *Cancer J*. (Sudbury Mass.) 2015, 21, 97–103.

16. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Nat Cancer Inst*, 1998, 90:1888-1893.

17. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, von Zur Muhlen C, Bode C, Fricchione GL, Denninger J, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*, 2014, 20:754-758.

18. Monje M. Settling a Nervous Stomach: The Neural Regulation of Enteric Cancer. *Cancer Cell*, 2017, 31(1):1-2

19. Peters LJ, Kelly H. The influence of stress and stress hormones on the transplantability of a non-immunogenic syngeneic murine tumor. *Cancer*, 1977, 39:1482-1488.

- 20.** Lin X, Luo, K, Lv Z, Huang J. Beta-adrenoceptor action on pancreatic cancer cell proliferation and tumor growth in mice. *Hepato Gastroenterol.* 2012, 59, 584–588.
- 21.** Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor neurobiology and the war of nerves in cancer. *Cancer Discov*, 2019, 9(6):702–710.
- 22.** Shi B, Wang L, Yan C, Chen D, Liu M, Li P. Nonlinear heart rate variability biomarkers for gastric cancer severity: A pilot study. *Sci Rep.* 2019 Sep 25;9(1):13833.