



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**REZUMAT  
TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**CSI. PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU CĂLIN GRIGORESCU**

**Student-doctorand:**

**PĂȘĂRICĂ MIHAI ADRIAN**

**2025**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**MELANOMUL MALIGN UVEAL  
PARTICULARITĂȚI DE LABORATOR ALE BALANȚEI REDOX  
ȘI MARKERILOR TUMORALI**

**Conducător de doctorat:**

**CSI. PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU CĂLIN GRIGORESCU**

**Student-doctorand:**

**PĂSĂRICĂ MIHAI ADRIAN**

## Cuprins

Introducere.....	2
1. Metodologia generală a cercetării.....	6
1.1. Concepția studiului și consimțământul informat al pacientului .....	6
1.2. Criteriile de includere în studiu.....	6
1.3. Criteriile de excludere din studiu: .....	7
1.4 Metodele de lucru folosite.....	7
2. Colectarea și analiza statistică a datelor.....	10
3. Studiul I - Efectul tratamentului oncologic asupra balanței redox la pacienții cu melanom malign uveal.....	10
3.1. Scopul studiului.....	11
3.2. Rezultate.....	12
3.3. Concluzii .....	14
4. Studiul II - Acidul Sialic – Biomarker tumoral în .....	14
melanomul malign .....	14
4.1 Rezultate.....	15
4.2 Concluzii .....	16
5. Concluzii și contribuții personale .....	16
Bibliografie.....	21
Lista lucrărilor publicate.....	24

## Introducere

Melanomul malign uveal (MMU) reprezintă cea mai frecventă tumoră intraoculară primară la adult și, în același timp, una dintre cele mai agresive forme de cancer ocular. Deși incidența sa este relativ scăzută comparativ cu melanomul malign cutanat, impactul asupra calității vieții și prognosticul rezervat al pacienților afectați justifică necesitatea unor cercetări aprofundate. Melanomul este o tumoră relativ rară care rezultă din melanocitele localizate în diferite locații anatomice, inclusiv piele, membrană mucoasă (mucoasă nazală, orofaringiană, pulmonară, gastrointestinală, tract anal/rectal, tract urinar), regiune oculară (uvee, conjunctivă, pleoape, orbită) și rar din locații anatomice primare necunoscute.[1]

Într-o analiză a 84 836 de cazuri de la Baza de Date Națională a Cancerului, inclusiv cazurile diagnosticate între 1985 și 1994, procentele de cazuri de melanoame care au apărut de la nivelul pielii, de la nivelul ochiului și anexelor, de la nivelul mucoaselor și din locații anatomice primare necunoscute au fost de 91%, 5%,1% și respectiv 2%.[2]

Dintre toate melanoamele oculare, 83% apar la nivelul uveei, 5% la nivelul conjunctivei și 10% la nivelul altor locații anatomice ale globului ocular.[3] Cea mai frecventă localizare a melanomului malign uveal este la nivelul coroidei care împreună cu corpul ciliar și irisul formează uveea, tunica medie, vascularizată a globului ocular.

Într-un studiu publicat de Shields și colaboratorii[2] efectuat pe 8033 de pacienți cu melanom uveal s-a arătat că tumora a fost localizată la nivelul irisului la 285 pacienți (4% dintre cazuri), la nivelul corpului ciliar la 492 de pacienți (6% dintre cazuri) și la nivelul coroidei la 7256 pacienți (90% dintre cazuri).[2]

Analiza progamului de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (SEER) din baza de date a Institutului Național al Cancerului din Statele Unite pe o perioadă de peste 36 de ani între anii 1973 și 2008 ce a inclus un număr de 4070 de pacienți cu melanom uveal primar a evidențiat o incidență medie generală ajustată în funcție de vârstă a melanomului uveal de 5.1 cazuri la 1 milion pe an.[4]

Melanomul malign uveal este cel mai frecvent întâlnit la vârstnici cu o rată a incidenței care crește progresiv cu vârsta și atinge un vârf în jurul vârstei de 70 de ani după care se observă un platou după vârsta de 75 de ani[4–7]. Melanomul malign uveal la copii este rar iar melanomul uveal congenital este extrem de rar[7–9]

În studiile epidemiologice populaționale incidența melanomului malign uveal ajustată în funcție de vârstă este mai mare la bărbați comparativ cu femeile[4,5]. Într-o

analiză a datelor programului de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (SEER) din baza de date a Institutului Național al Cancerului din Statele Unite incidența melanomului malign uveal ajustată în funcție de vârstă a fost de 5.8 la 1 milion la bărbați în comparație cu 4.4 la 1 milion la femei[4].

Deși cauzele de apariție ale melanomului malign uveal nu sunt pe deplin cunoscute, câțiva factori de risc au fost incriminați în apariția acestui tip de cancer.

Anumite caracteristici care țin de susceptibilitatea gazdei cum ar fi pielea deschisă la culoare, incapacitatea de a se bronză și culoarea deschisă a ochilor au fost în mod semnificativ asociate cu melanomul uveal cu un raport de 1.80, 1.64 și respectiv 1.75[10].

Melanocitoza oculodermică, cunoscută de asemenea drept Nevul lui Ota, reprezintă un factor de risc relevant pentru dezvoltarea melanomului malign uveal[11,12]. Această afecțiune se caracterizează printr-o hiperpigmentare congenitală anormală la nivelul ramurilor V1/V2 din aria de inervație a nervului trigemen și poate implica pielea peroculară, orbita, uveea, sclera și conjunctiva precum și palatul, meningele și membrana timpanică[11,12]

Nevul coroidian este o prezență comună în populația generală, cu o rată a incidenței de aproximativ 5% la nivelul populației din Statele Unite[13]. Pe baza conceptului conform căruia toate melanoamele oculare își au originea într-un nev intraocular, rata de transformare a unui nev coroidian într-un melanom a fost raportată ca fiind de 1:8845, crescând până la o rată de 1:3664 la populația vârstnică (cu vârsta între 80 până la 84 ani)[14]

Expunerea la lumina solară ultravioletă a fost clar identificată ca un factor de risc pentru melanoamele cutanate[15], deși există încă o dezbatere dacă expunerea la lumina ultravioletă ar putea reprezenta un factor de risc pentru melanomul malign uveal: unii autori susțin această ipoteză [16], în timp ce alți autori refuză susținerea acestei ipoteze[17].

În ceea ce privește alte lumini artificiale, expunerea la lumina albastră a fost emisă ca ipoteză că ar juca un rol în procesul oncogenetic și progresia melanomului malign uveal[18]. Mai mult decât atât, gătitul ocupațional, pare să fie asociat cu un risc crescut de a dezvolta un melanom malign uveal[19].

Motivația alegerii acestei teme derivă din nevoia de a înțelege mai bine mecanismele biologice și imunologice care influențează evoluția clinică a bolii, în contextul în care supraviețuirea globală rămâne modestă în ciuda progreselor terapeutice. Prin corelarea parametrilor clinici cu markerii biologici, metabolici și imunologici, studiul

își propune să demonstreze metastazarea hepatică în cazul melanomului malign uveal și să aibă o contribuție originală în înțelegerea mecanismelor care determină prognosticul și să ofere premise pentru dezvoltarea unor strategii de tratament personalizat.

Ipoteza de lucru a tezei de cercetare pleacă de la premiza existenței unor markeri biologici, metabolici și imunologici importanți în evoluția, prognosticul și tratamentul melanomului malign uveal, iar identificarea și corelarea acestora pot anticipa atât apariția recurenței bolii metastatice la nivelul ficatului, considerat organul țintă în boala metastatică din melanom, cât și elaborarea unor modele de predicție a prognosticului și a răspunsului terapeutic.

În prezent, există lacune semnificative în ceea ce privește identificarea biomarkerilor predictivi și a țintelor terapeutice eficiente. Noutatea tezei constă în corelarea sistematică a parametrilor clinici cu markerii biologici și imunologici, având ca scop obținerea unor modele predictive care ar putea contribui la stratificarea riscului și la personalizarea tratamentului. Actualitatea subiectului este susținută de faptul că, la nivel internațional, imunoterapia și cercetările asupra microambientului tumoral au devenit priorități în oncologie, inclusiv în MMU.

Evoluția clinică a MMU nu este determinată exclusiv de caracteristicile morfologice și dimensiunile tumorale, ci reprezintă rezultatul unei interacțiuni complexe între profilul biologic tumoral (markeri serici, expresia moleculară, alterări citogenetice) și statusul imunologic dar și metabolic al organismului (răspuns inflamator, celule T reglatoare, macrofage asociate tumorii, factori supresivi ai microambientului).

Se presupune că markerii serici, expresia moleculară a anumitor gene și caracteristicile imunologice ale microambientului tumoral pot constitui instrumente obiective pentru o încadrare mai precisă a pacienților și o evaluare mai precisă a bolii tumorale.

Principalele obiective urmărite în cadrul acestei cercetări pot fi sistematizate astfel:

Un prim obiectiv al cercetării este determinarea unor biomarkeri tumorali specifici melanomului malign uveal care pot fi exprimați în mod curent la nivel hepatic și care pot fi corelați cu metastazarea hepatică deoarece ficatul este principalul organ de metastazare în cazul melanomului malign uveal.

Al doilea obiectiv al cercetării de la nivelul tezei de doctorat este identificarea unor proteine specifice care să poată să fie diferențiate cantitativ sau calitativ față de tumora primară și care pot să demonstreze tropismul melanomului malign uveal pentru ficat,

considerat principalul organ de metastazare în cazul bolii metastatice a melanomului malign uveal.

Al treilea obiectiv al cercetării se referă la rolul balanței redox în evoluția pacienților cu melanom malign uveal pentru demonstrarea capacității de reprogramare metabolică a acestei neoplazii cu rol în boala metastatică și pentru identificarea unor posibile ținte terapeutice.

Lucrarea este structurată în două părți majore: partea generală, care prezintă stadiul actual al cunoștințelor privind MMU și partea personală, care cuprinde cercetarea originală. Rezultatele obținute includ descrierea corelațiilor dintre caracteristicile clinice și markerii biologici, evidențierea unor factori imunologici asociați cu prognosticul, precum și identificarea unor posibile direcții terapeutice.

Partea de cercetare originală cuprinde două studii, primul studiu fiind axat pe studierea balanței redox în tratamentul melanomului malign uveal prin enucleație și radioterapie, iar al doilea studiu este focalizat pe determinarea valorilor serice de acid sialic și posibilitatea de fi utilizat ca marker tumoral în evoluția MMU și a stabili dacă nivelurile serice crescute pot anticipa recurența tumorală sau metastazarea.

În cazul primului studiu au fost studiate răspunsurile antioxidanților totali, tiolilor albuminici și a peroxidizilor lipidici post-tratament prin enucleație sau radioterapie în cazul melanomului malign uveal pentru a evalua răspunsul adaptativ susținut al organismului la stresul oxidativ. Rezultatele obținute în cazul antioxidanților serici evidențiază faptul că nivelurile serice au rămas crescute atât pre- cât și post-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire a studiului.

În cazul celui de-al doilea studiu care cuprinde analiza nivelurilor serice de acid sialic la pacienții cu melanom malign uveal și dinamica acestui biomarker tumoral în timp în acord și cu literatura de specialitate s-a dovedit că acidul sialic are o sensibilitate ridicată dar o specificitate redusă în monitorizarea pacienților cu melanom malign uveal.

## **1. Metodologia generală a cercetării**

### **1.1. Concepția studiului și consimțământul informat al pacientului**

Cercetarea s-a desfășurat sub forma unui studiu retrospectiv cu desfășurare clinică și durată de 5 ani (2019-2024) ce a înrolat pacienți care s-au adresat pentru tratamentul melanomului malign uveal (MMU) în cadrul “Institutului Oncologic Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu București”. Concepția studiului a fost de a cerceta două loturi de pacienți, corespunzătoare celor două tehnici terapeutice și de a determina cele două clase de biomarkeri tumorali analizate în această cercetare și anume studierea markerilor tumorali specifici balanței redox (peroxizii lipidici, tiolii albuminici și antioxidanții totali) și studierea acidului sialic ca marker tumoral.

Din punct de vedere etic și metodologic cercetarea a fost concepută pentru a nu afecta sau a interfera cu practica clinică, deciziile terapeutice sau cu aspecte care ar putea influența etic actul medical. Pacienții evaluați de către echipa medicală a institutului au fost informați despre posibilitatea participării la studiu iar în cazul în care pacienții și-au exprimat dorința de participare s-a continuat cu informarea completă și obținerea consimțământului informat scris, fără ca această participare să interfere sub nici o formă cu managerierea corespunzătoare a cazurilor de melanom malign uveal (decizie pozitivă sau negativă de intervenție chirurgicală, decizie pozitivă sau negativă de radioterapie, decizie pozitivă sau negativă de chimioterapie sau oricare combinație dintre cele trei modalități terapeutice) și fără a influența relația medic-pacient din contextul clinic precum frecvența și complexitatea controalelor postoperatorii.

Pacienții au fost informați că pot renunța oricând la participarea la studiu, iar intervalele de controale post-terapeutice utilizate

în cercetare au fost recomandările standard ale institutului în funcție de tratamentul fiecărui pacient și anume intervenție chirurgicală, radioterapie sau chimioterapie.. Pacienții au fost sfătuți și informați să păstreze legătura cu personalul medical: să revină în caz de acuze simptomatice indiferent de intervalele programate și să revină la controale regulate la fiecare 6 luni pentru evaluarea atât a evoluției neoplaziei la nivel ocular cât și evaluarea întregului organism pentru evaluarea apariției unor eventuale metastaze.

### **1.2. Criteriile de includere în studiu:**

- Pacienți care s-au adresat către “Institutul Oncologic Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București cu diagnostic de melanom malign uveal confirmat clinic și paraclinic

- Scor al bolii conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) între 0 și 2
- Vârsta minimă de 18 ani
- Vârsta maximă 70 de ani
- Prezența consimțământului informat scris
- Prezentarea la controale clinice repetate, recoltarea de probe biologice și examinări paraclinice regulate la 6 luni sau de fiecare dată era necesar

### **1.3. Criteriile de excludere din studiu:**

- Vârsta în afara intervalului cuprins între 18 și 70 de ani
- Status clinic alterat sever cu prezența unei boli metastatice extinse în organism
- Pacienți care efectuau tratamente oncologice concomitente complexe
- Retragerea consimțământului informat de participare la studiu de către pacient, în orice moment al studiului sau decizia personală de a nu participa la studiu
- Absența de la controalele postoperatorii sau post-iradiere regulate cât și de la neprezentarea la recoltarea de probe biologice

### **1.4 Metodele de lucru folosite:**

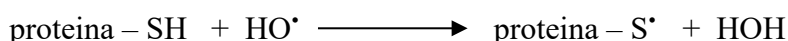
#### **1.4.1 Metoda folosită în cazul markerilor tumorali specifici balanței redox**

După exprimarea scrisă a acordului personal s-au recoltat probe de sânge total prin puncție venoasă. Prin centrifugare s-a izolat serul sanguin din care au rezultat datele biologice prezentate în cercetare.

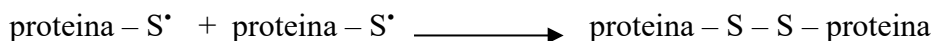
✓ indicele de peroxidare lipidică, evaluat prin măsurarea concentrației malondialdehidei serice (MDA), produs final al degradării hidroperoxidilor lipidici, evaluat prin reacția cu acidul 2-tiobarbituric determinat prin metoda Carbonneau[20]

Deși peroxidarea lipidică a probelor biologice poate fi apreciată prin diferite metode fizice și chimice[20], cea bazată pe măsurarea MDA formată prin ruperea endoperoxizilor în timpul ultimei etape a oxidării acizilor grași polinesaturați, este cea mai simplă și mai larg utilizată în prezent. MDA din proba de ser este un acid slab, instabil, foarte reactiv care reacționează cu TBA (*acid tiobarbituric*) la fierbere, în mediu de acid triclor acetic. Produsul roșu rezultat are un maxim de absorbție la 532 nm. Studiind extincțiile specifice la 532 nm ale compușilor carbonilici rezultați la degradarea oxidativă a hidroperoxidilor lipidici se poate considera fără a greși că absorbția la 532 nm se datorează complexului TBA – MDA. Metoda se bazează pe formarea unui aduct roșu (MDA-TBA<sub>2</sub>) care prezintă un maxim de absorbție la 532nm. Soluțiile folosite sunt Acid tiobarbituric(Sigma) 0,7% în acid acetic 50%; Acid tricloracetic(Sigma) 20%; Soluție tampon acid acetic – acetat de sodiu, 50 mmoli, pH 7, soluțiile au fost preparate folosind compuși de puritate analitică

provenind de la Merck și Sigma dedicați studiilor clinice, apa utilizată a fost genetic pură în urma filtrării de dispozitive Millipore (Milli-Q-Biocel) iar citirile spectrofotometrice s-au efectuat la un spectrofotometru Specord 210 (AnalyticJena) Determinarea tiolilor albuminici s-a făcut prin metoda Albini, cu DTNB (reactiv Ellman.)[21]. Grupările tiol sunt componente semnificative ale apărării antioxidante a plasmiei, fiind capabile să se opună propagării proceselor oxidative prin inactivarea radicalilor alcoxil (RO\*) și a radicalilor hidroxil (OH\*) și transformarea acestora în molecule de alcool, respectiv apă, inofensive.



La rândul lor radicalii tiil oxidați reacționează între ei formând legături bisulfid



Astfel, grupările de tioli albuminici prin oxidarea proprie se opun atacului unor radicali liberi mult mai toxici pentru țesuturi. Legăturile bisulfid nou formate pot determina instabilitatea moleculelor proteice și alterarea funcțiilor acestora.

Testele de determinare ale grupărilor SH din plasmă se bazează pe abilitatea grupului SH de a dezvolta un complex colorat, măsurabil spectrofotometric cu absorbanta maximă la 412 nm în urma reacției cu acidul 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic (DTNB) la temperatura camerei.

Scăderea valorilor se corelează direct cu scăderea eficienței barierei antioxidante plasmatică realizate de grupările tiol. Reactivii se prepară proaspăt utilizând compuși chimici proveniți de la Merck (Soluție tampon fosfat pH 8,0, - Reactivul Ellman se prepară prin dizolvarea la cald a 4% acid 5,5`-ditio bis(2-nitrobenzoic) (DTNB) în 100 ml soluție tampon.

✓ ***FRAS (ferric reducing ability of serum)*** [22]

Reacția măsoară reducerea complexului ion feric-2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (TPTZ) la un produs colorat

Metoda, care măsoară efectul antioxidant combinat al antioxidanților non-enzimatici din fluidele biologice, este utilă în controlul indicelui de rezistență la distrugerile oxidative. La pH scăzut, când complexul Fe<sup>3+</sup> - tripiridil triazina este redus la Fe<sup>2+</sup> de antioxidanții din probă, se formează o colorație albastru-intens cu λ<sub>max</sub> 593nm. În această metodă, se folosește un exces de ioni Fe<sup>3+</sup>, iar factorul limitator al formării complexului, prin urmare și al culorii, este antioxidantul (reducătorii din plasmă). Se utilizează:

- tampon acetat 300mM (pH 3,6) - 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (TPTZ) 10mM - Clorură ferică 20mM, preparată în apă distilată, sulfat feros soluție 1mM din care se prepară o serie de soluții standard pentru curba etalon. Reactivul FRAP se prepară din: soluție tampon acetat 200mL (pH 3,6), soluție TPTZ, soluție FeCl<sub>3</sub> 6H<sub>2</sub>O și apă distilată. La 30μL probă se adaugă 900μL reactiv FRAP și 90μL apă. Se citește absorbanta la 593nm față de martorul de reactiv care conține în loc de probă apă distilată.

#### **1.4.2. Metoda folosită în cazul determinării acidului sialic**

După exprimarea scrisă a acordului personal s-au recoltat probe de sânge total prin puncție venoasă. Prin centrifugare s-a izolat serul sanguin din care au rezultat datele biologice prezentate în cercetare.

Dozarea acidului sialic a fost adaptată după metoda lui după Kattermann&Kriegel (1981) și se bazează pe oxidarea cu acid periodic, rezultă formarea acidului β-formilpiruvic, acesta reacționează cu două molecule de acid tiobarbituric și rezultă un cromofor roz, cu maximum de absorbanță la lungimea de unda  $\lambda = 549 \text{ nm}$ .

#### **Reactivi**

- Standard acid N acetyl neuraminic 1mmol/l (Merck, Germania)
- Soluția A: 0.2 mol/l metaperiodat de sodiu (Merk); 9 mol/l acid ortofosforic(Merk)
- Soluția B: 1.54 mol/l arsenit de sodiu (Merck); 0.5 mol/l sulfat de sodiu (Merk); 0.05 mol/l acid sulfuric (Merck)
- Soluția C: 0.037 mol/l acid 2-tiobarbituric (Merk); 0.5 mol/l sulfat de sodiu (Merck)

#### **Modul de lucru**

- Se pipetează probele, 0.05 ml în fiecare eprubetă, apoi se adaugă 0.95 ml acid sulfuric 0.1N
- Se hidrolizează 0.05 ml ser, cu 0.95 ml acid sulfuric 0.1N, timp de 1 h, la 80°C
- Se pipetează 20 μl soluție standard, peste care se adaugă 220 μl soluție acid sulfuric 0.1N
- Se pipetează 240 μl din probele hidrolizate
- Se adaugă 100 μl din Soluția A
- Se incubează 20 min la temperatura camerei
- Se adaugă 200 μl din soluția B
- Se agită până dispare culoarea brună
- Se adaugă 1 ml din Soluția C
- Se fierbe timp de 15 min
- Se extrage colorantul final cu 1.6 ml ciclohexanonă

- Se centrifughează timp de 10 min, la 1200g
- Se extrage supernatantul
- Se citesc probele la 549 nm, la spectrofotometrul UV-VIS Specord M40..

### **Calcularea rezultatelor**

$A_{549\text{nm probă}}/A_{549\text{nm standard}} \times 83.3 = \mu\text{mol/l NANA}$

unde,

NANA= N-Acetyl Neuraminic Acid

Pentru obținerea rezultatului final, valoarea se înmulțește cu diluția probei și se exprimă în mMoli

## **2. Colectarea și analiza statistică a datelor**

Pentru analiza statistică datele au fost colectate din înregistrările fizice scrise și digitale din cadrul “Institutului Oncologic Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu București” într-o bază de date electronică anonimată în format Microsoft EXCEL (EXCEL 365 Versiunile 365 2310-2311 pentru analiza statistică). Parametrii colectați în cadrul lotului de pacienți examinați au fost: sexul pacientului, ochiul operat (drept sau stâng), tipul procedurii terapeutice utilizate (radioterapia sau enucleația), peroxidii lipidici serici exprimați în micromoli ( $\mu\text{mol}$ ) la 100 mililitri (mL) - $\mu\text{moli}/100\text{mL}$ , grupările totale tiol-albuminice măsurate în miliomoli la Litru ( $\text{mol/L}$ ), nivelul total al antioxidanților determinat în milimoli la Litru ( $\text{mmoli/L}$ ), exprimarea serică a acidului sialic în milimoli la Litru ( $\text{mmmol/L}$ ).

**Software-ul statistic** Minitab® 20 (Minitab Ltd, Coventry, Regatul Unit) și SPSS versiunea 29 (versiunea actuală, bazată pe abonament) (International Business Machines Corporation, IBM, Endicott, New York) au fost utilizate pentru analiza statistică a datelor studiului.

## **3. Studiul I - Efectul tratamentului oncologic asupra balanței redox la pacienții cu melanom malign uveal**

În organismul uman celulele normale se bazează pe fosforilarea oxidativă (OXPHOS) pentru a produce energie sub formă de adenzin trifosfat (ATP), celulele canceroase dezvoltă un fenotip metabolic caracterizat printr-o glicoliză aerobă crescută, fenomen cunoscut sub numele de “efectul Warburg”[23,24].

Această modificare metabolică permite celulelor tumorale să metabolizeze preferențial glucoza în lactat chiar și în prezența oxigenului, proces care este mai puțin

eficient din punct de vedere metabolic în producerea de ATP, dar se pare că acest proces este crucial în furnizarea de intermediari biosintetici esențiali pentru susținerea proliferării și creșterii rapide celulare[25–27].

Glicoliza aerobă reprezintă aproximativ 56%-63% din producția de ATP în majoritatea celulelor canceroase[28]. Celulele tumorale își măresc capacitatea de absorbție a glucozei din mediul înconjurător și intensifică secreția de acid lactic pentru a-și satisface nevoile energetice și metabolice[25,28].

În afară de glicoliza aerobă, celulele tumorale prezintă modificări și ale altor căi metabolice cum ar fi modificări ale metabolismului aminoacizilor, metabolismului acizilor grași, modificări ale ciclului Krebs, alterarea homeostaziei redox și inclusiv un metabolism crescut al glutaminei care servește ca sursă suplimentară de azot și carbon pentru susținerea creșterii și supraviețuirii celulelor tumorale[29].

În melanomul malign uveal se constată o modificare a parametrilor de stres oxidativ, modificări care pot fi induse atât de prezența tumorii primare cât și de tratamentul prin enucleație sau radioterapie. Din acest motiv se va pune accent pe determinările parametrilor biochimici și pe modificarea valorilor acestor parametri biochimici în urma tratamentului radical chirurgical prin enucleație sau a tratamentului conservator prin radioterapie.

### **3.1. Scopul studiului**

Acest studiu retrospectiv își propune să analizeze impactul sistemic al stresului oxidativ și al echilibrului redox, precum și dinamica tratamentului în melanomul malign uveal. Deși mai multe studii — precum cele realizate de Han[30], Longhitano [31], Onken [32], Chattopadhyay[33] — au abordat aspecte ale reprogramării metabolice a MMU, ale micro-mediului tumoral și ale diferențelor evidente față de melanomul malign cutanat, din cunoștințele pe care le avem până în momentul de față, există o lipsă de date privind efectele sistемice asupra echilibrului oxidativ și redox în MMU[34].

Acest studiu și-a propus să monitorizeze acest echilibru redox prin măsurarea nivelurilor serice ale markerilor de peroxidare lipidică, grupărilor totale de albumină și nivelurilor totale de antioxidanți, la pacienții tratați pentru melanom malign uveal prin radioterapie stereotactică sau enucleație[34].

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 2 ani, cu prelevări serice efectuate înainte și după tratament, precum și la intervale ulterioare de 6 luni conform protocoalelor terapeutice stabilite. Decizia terapeutică, respectiv alegerea între radioterapie și enucleație, a fost luată în cazul fiecărui pacient de comisia oncologică, în funcție de gradul

parametrilor tumorali, de afectarea globului ocular și a funcției vizuale, dar și în funcție de parametrii individuali ai pacientului și independent de studiu.

Lotul de populație studiat a inclus 39 de pacienți, 17 femei și 21 bărbați, care au urmat tratament pentru melanomul malign uveal fie prin radiochirurgie stereotactică (21 de pacienți, 11 femei și 10 bărbați), fie prin enucleere chirurgicală (18 pacienți, 6 femei și 12 bărbați). Pe durata studiului, care a avut o perioadă de urmărire de 2 ani, controalele și recoltarea probelor biologice fiind stabilite la 6, 12, 18 și 24 de luni după tratament. Din lotul total de studiu de 39 de pacienți, 39 de pacienți (100%) s-au prezentat la controlul de 6 luni, 22 de pacienți (56,41%) la 12 luni, 10 pacienți (25,64%) la 18 luni și 6 pacienți (15,38%) la 24 de luni. Timpul mediu până la pierderea din urmărire a fost în medie de 11,85 luni (abatere standard, StDev 6,527). Pierderea din urmărire a fost atribuită stării precare de sănătate, decesului, dificultăților de acces la centrul medical sau dorinței individuale de a nu mai participa la controalele ulterioare.

### **3.2. Rezultate**

Rezultatele obținute în cazul antioxidanților serici evidențiază faptul că nivelurile serice de antioxidanți au rămas crescute atât pre- cât și post-tratament, până la finalul perioadei de urmărire a studiului de 24 de luni. Acest lucru sugerează un răspuns adaptativ susținut al organismului la stresul oxidativ indus atât de boală cât și de metodele terapeutice utilizate. În ceea ce privește comparația între cele două metode, radioterapia a menținut valori mai ridicate ale antioxidanților, confirmând un impact mai redus asupra homeostaziei antioxidanților serici față de enucleație. Diferențele au fost semnificative statistic atât la femei cât și la bărbați, ceea ce susține ipoteza conform căreia radioterapia stimulează sau conservă mai eficient sistemul antioxidant. De asemenea s-au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește sexul pacienților: după enucleație femeile au avut valori mai mari, în timp ce după radioterapie bărbații au dominat statistic. Acest lucru indică faptul că mecanismele fiziologice de apărare redox sunt influențate nu doar de tipul de tratament ci poate și de particularitățile hormonale și metabolice specifice fiecărui sex în parte.

Peroxizii lipidici au fost crescuți peste valorile normale în majoritatea etapelor, lucru care confirmă prezența unui stres oxidativ sistemic persistent. Deși tendința generală a fost de scădere după 12-18 luni, nivelurile nu s-au normalizat complet până la finalul studiului. În ceea ce privește comparația între cele două metode terapeutice, pacienții cu enucleație au avut în general valori mai ridicate, ceea ce sugerează că procedura chirurgicală induce un stres oxidativ mai intens, probabil prin trauma tisulară directă și

inflamația postoperatorie. Cu toate acestea, diferențele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, ceea ce poate reflecta atât variabilitatea individuală cât și dimensiunea relativ redusă a lotului de pacienți care au participat la studiu. Influența sexului în cazul peroxizilor lipidici pare să fie mai clară: la enucleație diferențele bărbați-femei nu au fost relevante statistic, dar la radioterapie bărbații au prezentat valori semnificativ mai mari ( $p=0,0055$ ), cu un vârf evident la 18 luni. Această discrepanță poate fi explicată printr-o capacitate antioxidantă intrinsecă mai redusă a sexului masculin, fenomen descris și în alte patologii asociate stresului oxidativ.

Tiolii albuminici au avut o evoluție diferită în funcție de tratamentul efectuat. După enucleație, valorile au rămas stabile sau au crescut ușor, atingând un maximum la 18 luni și menținându-se peste limita de referință la 24 de luni. Acest lucru sugerează că deși enucleația are un impact oxidativ acut, organismul reușește să recupereze și să stabilizeze destul de rapid echilibrul redox proteic. După radioterapie s-a observat o scădere progresivă a valorilor obținute, sub limita inferioară a normalului la 24 de luni, ceea ce poate sugera că o expunere repetată la radiații poate induce un dezechilibru oxidativ cronic care poate fi mai dificil de compensat.

Diferența dintre cele două metode de tratament a fost confirmată statistic ( $p=0,036$ ). Din perspectiva sexului pacienților, femeile tratate prin enucleație au prezentat valori mai crescute decât cele tratate prin radioterapie (diferență semnificativă), în timp ce la bărbați s-a păstrat doar o tendință între enucleație și radioterapie fără semnificație statistică. Aceste rezultate sugerează că femeile pot beneficia din punct de vedere metabolic de o strategie chirurgicală, în timp ce bărbații par a fi mai protejați prin radioterapie, lucru care poate confirma rolul determinant al sexului în răspunsul biologic la tratament.

Ca o sinteză comparativă între metodele terapeutice, enucleația și radioterapia, putem spune că radioterapia menține mai bine nivelurile de antioxidanți dar duce la scăderea progresivă a tiolilor albuminici și la valori crescute ale peroxizilor lipidici la bărbați. Enucleația este asociată cu o creștere mai evidentă a peroxizilor lipidici, dar cu o conservare a tiolilor albuminici, lucru care sugerează o recuperare redox mai bună pe termen lung. În ceea ce privește sexul, enucleația și radioterapia determină răspunsuri divergente: femeile par avantajate de enucleație în ceea ce privește tiolii albuminici, în timp ce bărbații par mai bine de radioterapie în ceea ce privește nivelurile serice de antioxidanți.

Referitor la implicațiile clinice și de cercetare putem concluziona următoarele:

- Personalizarea tratamentului: Alegerea metodei terapeutice ar putea lua în considerare nu doar criteriile oncologice ci și profilul oxidativ și sexul pacientului
- Monitorizarea pe termen lung: Nivelurile serice ale antioxidanților, peroxidizilor lipidici și tiolilor albuminici se dovedesc a fi biomarkeri relevanți pentru urmărirea echilibrului redox după tratament.
- Utilizarea de strategii adjuvante: Rezultatele obținute susțin oportunitatea utilizării de suplimente antioxidante sau de terapii de susținere redox diferențiate în funcție de sex și de tipul de tratament
- Fundament pentru cercetări viitoare: Diferențele semnificative statistic între procedurile terapeutice și sexul pacienților pot deschide direcții noi privind rolul factorilor hormonal, metabolici și genetici în reglarea răspunsului oxidativ post-oncologic.

### **3.3. Concluzii**

În concluzie, enucleația și radioterapia au impacturi distincte asupra echilibrului redox sistemic, iar sexul pacientului reprezintă un factor determinant al răspunsului biologic la tratament. Aceste date sugerează necesitatea unui management oncologic personalizat, cu integrarea biomarkerilor de stres oxidativ în evaluarea și urmărirea pacienților.

## **4. Studiul II - Acidul Sialic – Biomarker tumoral în melanomul malign uveal**

Acest studiu retrospectiv își propune să monitorizeze acidul sialic ca marker tumoral și corelația acestuia cu rata de supraviețuire la pacienții cu melanom malign uveal.

Determinarea acidului sialic este utilizată și în alte tipuri de cancer pentru monitorizarea evoluției bolii și a ratei de supraviețuire[35]. Totuși, specificitatea acidului sialic este relativ scăzută, deoarece nivelurile crescute de glicoproteine bogate în acid sialic se întâlnesc și în bolile inflamatorii[35].

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de doi ani, cu recoltări de probe serice efectuate înainte și după tratament, precum și la intervale de șase luni conform protocoalelor terapeutice stabilite. Decizia terapeutică — radioterapie sau enucleație — a fost luată în fiecare caz în parte de comisia oncologică, pe baza parametrilor individuali ai pacientului, independent de studiu[35]

Nivelurile serice ale acidului sialic au fost măsurate la intervale de 6 luni. Prima determinare a fost efectuată înainte de tratament (Determinarea 1), a doua determinare la 6 luni după tratament, a treia determinare la 12 luni după tratament și așa mai departe. În

total, au fost înregistrate 99 de determinări inițiale (Determinarea 1), 44 de determinări la 6 luni (Determinarea 2), 29 la 1 an (Determinarea 3), 12 la 1 an și jumătate (Determinarea 4), 7 la 2 ani (Determinarea 5), 4 la Determinarea 6, 3 la Determinarea 7 și 2 la Determinarea 8. Urmărirea maximă a inclus 2 pacienți la 3 ani și jumătate de la începutul tratamentului.

Analiza nivelurilor serice de acid sialic la pacienții cu melanom malign uveal a evidențiat o serie de aspecte importante privind dinamica acestui biomarker în timp. În acord cu literatura de specialitate, acidul sialic s-a dovedit a avea o sensibilitate ridicată, dar o specificitate redusă în monitorizarea pacienților cu melanom malign uveal.

#### **4.1 Rezultate**

Rezultatele obținute în studiul de față au arătat că nivelurile serice de acid sialic au crescut semnificativ după tratament, cu diferențe statistice la evaluările de la 6 luni, 1 an și 2 ani. Această creștere nu poate fi atribuită exclusiv progresiei tumorale sau apariției metastazelor, ci trebuie interpretată și în contextul proceselor inflamatorii post-terapeutice și a stresului oxidativ indus de tratament, care pot determina creșteri tranzitorii ale concentrațiilor serice. Aceste observații confirmă ipoteza conform căreia acidul sialic este un marker sensibil, dar nespecific, fiind influențat de multiple mecanisme fiziopatologice.

Din perspectiva analizei distribuției datelor, determinările efectuate înainte de tratament și la 6 luni au prezentat o abatere semnificativă de la distribuția normală, reflectând heterogenitatea populației studiate și răspunsul variabil imediat după intervenția terapeutică. În schimb, începând cu determinarea de la 12 luni, distribuțiile s-au aliniat la modelul gaussian, sugerând o omogenizare a răspunsului biologic și o stabilizare a nivelurilor de acid sialic pe termen mediu și lung.

Un alt aspect relevant este scăderea progresivă a valorilor maxime de acid sialic pe parcursul urmăririi, ceea ce sugerează o reducere a variabilității extreme și, implicit, un control mai bun al statusului metabolic și tumoral în cohorta analizată. Această tendință poate fi interpretată ca un indicator indirect al regresiei bolii sau al absenței progresiei tumorale la o parte dintre pacienți.

Analiza diferențiată pe sexe a evidențiat valori mai ridicate și o variabilitate mai mare la bărbați comparativ cu femeile, cu o diferență maximă observată la determinarea de la 2 ani. Acest aspect este concordant cu unele rapoarte din literatură care descriu diferențe de metabolizare a glicoproteinelor și lipidelor în funcție de sex, dar poate reflecta și factori individuali (stil de viață, comorbidități, status hormonal).

## 4.2 Concluzii

În contextul melanomului malign uveal, interpretarea valorilor de acid sialic trebuie făcută cu prudență. Deși nivelurile crescute pot anticipa recurența tumorală sau metastazarea, ele pot fi influențate și de inflamația post-terapeutică. Prin urmare, utilizarea acidului sialic ca marker unic nu este recomandată; el poate însă reprezenta un biomarker complementar, integrat într-un panel de teste biochimice și imagistice, pentru o monitorizare mai precisă a evoluției pacienților.

## 5. Concluzii și contribuții personale

Lucrarea de față, dedicată analizei corelației dintre evoluția clinică a melanomului malign uveal și parametrii biologici și imunologici și metastazarea în principal la nivelul ficatului, reprezintă o contribuție personală la înțelegerea acestei patologii rare, dar deosebit de grave prin prognosticul rezervat și prin dificultățile de diagnostic și tratament. Tema aleasă nu este doar actuală, ci și complexă, având implicații atât teoretice, cât și practice, întrucât gestionează una dintre cele mai severe afecțiuni oftalmologice cu potențial metastatic ridicat. Concluziile formulate se fundamentează pe datele din literatura de specialitate, dar și pe rezultatele originale obținute prin studiu clinic, imagistic și imunologic, integrate într-o abordare multidisciplinară.

Principalul obiectiv al cercetării a fost analiza detaliată a corelațiilor dintre caracteristicile clinice ale melanomului malign uveal și markerii biologici și metabolici, cu scopul de a identifica factori de prognostic și de a contribui la o mai bună stratificare a pacienților dar și a încerca de a descoperi de ce ficatul este principalul situs de metastazare și dacă există o corelație între acești markeri biologici și metastazarea hepatică. În cadrul lucrării, au fost investigate aspectele epidemiologice, factorii de risc, caracteristicile clinice și paraclinice, metodele moderne de diagnostic (ecografie, OCT, angiografie, RMN, histopatologie) și opțiunile terapeutice, toate integrate într-o analiză complexă. Am insistat asupra biomarkerilor serici și asupra modificărilor redox și metabolice, elemente care reprezintă un domeniu relativ puțin explorat în literatura autohtonă.

Cercetarea desfășurată a confirmat că evoluția clinică a melanomului malign uveal nu depinde exclusiv de dimensiunea și localizarea tumorii, ci și de particularitățile moleculare și imunologice. Am evidențiat că:

- stresul oxidativ și dezechilibrele redox influențează evoluția și răspunsul la tratament;

- markerii biologici, precum acidul sialic, pot avea valoare prognostică

în monitorizarea bolii;

Aceste rezultate au subliniat importanța unei evaluări complexe, care să nu se limiteze la datele imagistice sau histopatologice, ci să includă biomarkerii serici și analizele imunologice, genetice și metabolice.

Cea mai importantă parte a acestei teze constă în contribuția personală adusă la domeniu. Aceasta se evidențiază pe mai multe planuri:

1. Integrarea clinică și paraclinică – am participat activ la examinarea, diagnosticarea și urmărirea pacienților cu melanom malign uveal, documentând riguros evoluția acestora și corelând datele clinice cu cele imagistice și biologice.
2. Analiza biomarkerilor și a parametrilor redox – o parte originală a lucrării a constat în investigarea dezechilibrelor oxidative și a rolului acidului sialic în prognostic. Am arătat că aceste elemente pot constitui instrumente utile de stratificare a pacienților și pot ghida conduita terapeutică.
3. Articolele publicate și studiile efectuate – rezultatele obținute au fost publicate în reviste cu factor mare de impact, ceea ce confirmă valoarea originală și relevanța cercetării (publicații din 2021–2024).

Astfel, lucrarea reprezintă nu doar o sinteză a datelor din literatură, ci și un aport concret, documentat prin studii proprii, care pot fi extinse ulterior.

Originalitatea lucrării constă în abordarea integrată și multidimensională a melanomului malign uveal, îmbinând aspectele clinice, imagistice, moleculare și metabolice. Prin această viziune globală, am demonstrat că prognosticul nu poate fi stabilit pe baza unui singur parametru, ci necesită un algoritm complex de evaluare. Valoarea practică a cercetării este semnificativă: concluziile pot sprijini dezvoltarea unor protocoale de monitorizare mai riguroase, identificarea pacienților cu risc crescut de metastazare și personalizarea tratamentului. Totodată, rezultatele pot sta la baza unor viitoare studii clinice menite să valideze biomarkerii identificați ca predictivi. Originalitatea cercetării derivă și din caracterul său aplicativ. Datele obținute pot fi utilizate pentru îmbunătățirea protocolului de diagnostic și pentru stabilirea unor scheme de monitorizare mai eficiente. Spre exemplu, pacienții cu expresie crescută a markerilor asociați cu risc mare de metastazare ar putea beneficia de o urmărire mai atentă, inclusiv prin investigații imagistice periodice hepatice, având în vedere tropismul hepatic al metastazelor din melanomul malign uveal.

Este de menționat faptul că numărul pacienților incluși în analiză a fost limitat, aspect

inerent unei patologii rare, ceea ce impune validarea concluziilor prin studii multicentrice mai ample. În viitor, cercetarea trebuie extinsă asupra profilului genetic și asupra răspunsului la imunoterapii moderne, domeniu în care melanomul malign uveal rămâne încă o provocare. Totodată, continuarea studiului asupra biomarkerilor redox și a rolului acidului sialic poate aduce noi direcții terapeutice.

Dincolo de contribuțiile practice, lucrarea aduce o serie de perspective pentru cercetările viitoare. Un posibil demers ar fi integrarea markerilor metabolici și moleculari în evaluarea prognostică, astfel încât să se realizeze o clasificare completă a pacienților. De asemenea, rezultatele obținute deschid posibilitatea validării pe loturi mai mari și în studii multicentrice, pentru a consolida concluziile și a asigura aplicabilitatea lor generală.

Lucrarea de doctorat a reușit să aducă și o contribuție personală reală la înțelegerea mecanismelor biologice și metabolice implicate în evoluția melanomului malign uveal. Prin integrarea datelor clinice cu analiza biomarkerilor și prin corelațiile stabilite, am demonstrat importanța unei abordări multidisciplinare în diagnostic și tratament. Consider că rezultatele prezentate reprezintă un pas înainte în cunoașterea acestei patologii și pot constitui o bază solidă pentru cercetări ulterioare, precum și pentru îmbunătățirea managementului clinic al pacienților.

Metodele de determinare utilizate în cadrul lucrării au fost dezvoltate și preparate în cadrul institutului, fără a se apela la kituri comerciale de reactivi, care presupuneau costuri ridicate. Această abordare a permis nu doar adaptarea metodelor la specificul cercetării, dar și obținerea unui avantaj economic semnificativ. Prepararea substanțelor și reactivilor în laborator a contribuit la reducerea cheltuielilor și la creșterea accesibilității investigațiilor, menținând în același timp acuratețea și reproductibilitatea rezultatelor.

Concluzia generală care se desprinde din acest studiu este aceea că melanomul malign uveal trebuie privit dintr-o perspectivă multidimensională. Prognosticul și managementul pacientului nu pot fi bazate exclusiv pe criterii clinice sau anatomice, ci trebuie să includă un spectru larg de factori biologici și factori de stres oxidativ. Această viziune complexă și integrată reprezintă cheia către o medicină de precizie, în care tratamentele și strategiile de urmărire să fie adaptate caracteristicilor fiecărui pacient.

Astfel, teza aduce o contribuție originală la literatura de specialitate și prin următoarele aspecte:

- integrarea datelor clinice, biologice și ale balanței redox într-un cadru unic de analiză
- identificarea unor corelații noi între markerii biologici și ai stresului oxidativ și evoluția clinică

- evidențierea diferențelor fundamentale dintre melanomul malign uveal și cel cutanat  
- propunerea unor direcții de dezvoltare a medicinei personalizate în oncologia oculară.  
În concluzie, cercetarea de față reprezintă o contribuție științifică valoroasă și originală, cu implicații teoretice și practice majore, deschizând noi perspective în diagnosticarea, monitorizarea și tratamentul pacienților cu melanom malign uveal.

Un aspect esențial care reiese din analiza prezentată în această teză este faptul că sistemele de clasificare tradiționale – în special clasificarea TNM și stadializarea clinică și anatomică – își păstrează valoarea descriptivă și orientativă în practica medicală curentă, dar nu mai sunt suficiente pentru o stratificare reală a riscului și pentru predicția prognosticului. Dimensiunea tumorală, extensia locală sau prezența metastazelor regionale și la distanță sunt indicatori importanți, însă heterogenitatea evolutivă a melanomului malign uveal demonstrează că pacienți aflați în același stadiu clinic pot avea traiectorii complet diferite.

În prezent, datele de laborator și genetice au depășit ca valoare predictivă clasificările clinice. Proiectul TCGA (The Cancer Genome Atlas) a reușit să redefinească melanomul malign uveal prin identificarea profilurilor moleculare caracteristice: monosomia cromozomului 3, câștigul de 8q și pierderea de 6q sunt modificări esențiale ce determină prognosticul real al pacientului, având o putere predictivă mult superioară față de mărimea sau localizarea tumorii. Astfel, pacienții cu monosomie 3 și câștig de 8q au un risc major de metastazare hepatică, chiar dacă tumora primară este relativ mică sau aparent „favorabilă” din punct de vedere clinic.

Citogenetica și clasificarea TCGA au introdus conceptul de subgrupuri genetice cu semnificație prognostică distinctă, ceea ce permite o abordare personalizată. De exemplu, melanoamele maligne uveale cu disomie 3 și câștig cromozomial pe 6p au un prognostic semnificativ mai bun, fiind încadrate într-o categorie de risc scăzut, indiferent de stadiul TNM. Această observație subliniază faptul că datele clinice și anatomice sunt utile pentru descriere, dar insuficiente pentru predicție.

Din această perspectivă, clasificarea clinică și anatomică este astăzi subordonată clasificărilor moleculare și genetice. Stadializarea TNM rămâne necesară pentru uniformizarea comunicării între clinicieni și pentru deciziile terapeutice de bază, dar adevărata valoare prognostică și orientarea către tratamente personalizate provin din analiza profilului genetic tumoral. Integrarea acestor date în practica clinică reprezintă direcția majoră a oftalmo-oncologiei moderne, iar cercetarea prezentată în această teză

confirmă faptul că abordarea multimodală, cu accent pe biomarkeri și citogenetică, reflectă cel mai fidel evoluția bolii.

Deși obiectivul lucrării a fost corelația parametrilor biologici și ai stresului oxidativ cu evoluția clinică a melanomului malign uveal și cu demonstrarea tropismului hepatic pentru metastazarea sistemică în corelație cu acești markeri biologici și ai balanței redox, în urma studiilor prezentate se pare că și componenta metabolică este foarte importantă în această boală oculară cu implicații sistemice majore. Din acest punct de vedere, așa cum există o clasificare TNM pentru tumori și mai recent o clasificarea TGCA care ține seama de grupurile citogenetice, tot așa ar trebui să fie și o clasificare metabolică sau „hartă metabolică” care să țină seama de statusul tumoral și de capacitatea de metastazare sistemică. Această clasificare sau „hartă metabolică” ar trebui concepută nu numai în cazul melanomului malign uveal ci și în cazul tuturor tumorilor, pentru că fără reprogramare metabolică tumorile nu ar fi capabile să supraviețuiască, să se dezvolte și să determine metastazare sistemică.

## Bibliografie

1. Cernea P. *Tratat de Oftalmologie*. Editura Medicala; 2002.
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade*. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664–78.
3. Shields CL. *Metastasis of Uveal Melanoma Millimeter-by-Millimeter in 8033 Consecutive Eyes*. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug 1;127(8):989.
4. Singh AD, Turell ME, Topham AK. *Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival*. *Ophthalmology*. 2011 Sept;118(9):1881–5.
5. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. *Incidence of Uveal Melanoma in Europe*. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309–2315.e2.
6. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. *Epidemiological trends in uveal melanoma*. *Br J Ophthalmol*. 2015 Nov;99(11):1550–3.
7. Singh AD, Topham A. *Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997*. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):956–61.
8. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G, et al. *Uveal melanoma in children and teenagers*. *Saudi J Ophthalmol*. 2013 July;27(3):197–201.
9. Singh AD, Schoenfield LA, Bastian BC, Aziz HA, Marino MJ, Biscotti CV. *Congenital uveal melanoma* *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan;61(1):59–64.
10. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. *Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998*. *Int J Cancer*. 2003 May 20;105(1):117–22.
11. Kaliki S, Shields CL. *Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer*. *Eye*. 2017 Feb;31(2):241–57.
12. Weis E. *The Association Between Host Susceptibility Factors and Uveal Melanoma: A Meta-analysis*. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jan 1;124(1):54.
13. Fallico M, Raciti G, Longo A, Reibaldi M, Bonfiglio V, Russo A, et al. *Current molecular and clinical insights into uveal melanoma (Review)*. *Int J Oncol*. 2021 Feb 18;58(4):10.

14. Gonder JR, Ezell PC, Shields JA, Augsburger JJ. *Ocular Melanocytosis*. *Ophthalmology*. 1982 Aug;89(8):950–2.
15. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, et al. *Association of Ocular and Oculodermal Melanocytosis With the Rate of Uveal Melanoma Metastasis: Analysis of 7872 Consecutive Eyes*. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug 1;131(8):993.
16. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. *Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis*. *Ophthalmology*. 1998 Jan;105(1):195–8.
17. Hammer H, Oláh J, Tóth-Molnár E. *Dysplastic Nevi are a Risk Factor for Uveal Melanoma*. *Eur J Ophthalmol*. 1996 Oct;6(4):472–4.
18. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, Hungerford JL, Swerdlow A, Bishop JAN. *Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and IRIS naevi*. *Int J Cancer*. 1995 Mar 3;60(5):622–6.
19. Territo C, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ, Schroeder RP. *Natural Course of Melanocytic Tumors of the Iris*. *Ophthalmology*. 1988 Sept;95(9):1251–5.
20. Carboneau MA. *Peroxides measurement in blood and plasma*. *Clin Chem*. 37(1991):1422–8.
21. Albini A. *Standardization of protein free SH groups in blood plasma*. *Boll Della Soc Ital Biol Sper*. 18(1990):1829–98.
22. Cao G, Prior RL. *Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum*. *Clin Chem*. 1998 June;44(6 Pt 1):1309–15.
23. Kubicka A, Matczak K, Łabieniec-Watała M. *More Than Meets the Eye Regarding Cancer Metabolism*. *Int J Mol Sci*. 2021 Sept 1;22(17):9507.
24. Schiliro C, Firestein BL. *Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation*. *Cells*. 2021 Apr 29;10(5):1056.
25. Liberti MV, Locasale JW. *The Warburg Effect: How Does It Benefit Cancer Cells*. *Trends Biochem Sci*. 41(2016):211–8.
26. Mathew M, Nguyen N, Bhutia Y, Sivaprakasam S, Ganapathy V. *Metabolic Signature of Warburg Effect in Cancer: An Effective and Obligatory Interplay between Nutrient Transporters and Catabolic/Anabolic Pathways to Promote Tumor Growth*. *Cancers*. 2024 Jan 24;16(3):504.
27. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. *Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation*. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029–33.

28. Jiang B. *Aerobic glycolysis and high level of lactate in cancer metabolism and microenvironment*. Genes Dis. 2017 Mar;4(1):25–7.
29. Yang J, Shay C, Saba NF, Teng Y. *Cancer metabolism and carcinogenesis*. Exp Hematol Oncol. 2024 Jan 29;13(1):10.
30. Han A, Schug ZT, Aplin AE. *Metabolic Alterations and Therapeutic Opportunities in Rare Forms of Melanoma*. Trends Cancer. 2021 Aug;7(8):671–81.
31. Longhitano L, Giallongo S, Orlando L, Broggi G, Longo A, Russo A, et al. *Lactate Rewrites the Metabolic Reprogramming of Uveal Melanoma Cells and Induces Quiescence Phenotype*. Int J Mol Sci. 2022 Dec 20;24(1):24.
32. Onken MD, Noda SE, Kaltenbronn KM, Frankfater C, Makepeace CM, Fettig N, et al. *Oncogenic Gq/11 signaling acutely drives and chronically sustains metabolic reprogramming in uveal melanoma*. J Biol Chem. 2022 Jan;298(1):101495.
33. Chattopadhyay C, Oba J, Roszik J, Marszalek JR, Chen K, Qi Y, et al. *Elevated Endogenous SDHA Drives Pathological Metabolism in Highly Metastatic Uveal Melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Oct 1;60(13):4187–95.
34. **Păsărică MA**, Curcă PF, Burcea M, Schmitzer S, Dragosloveanu CDM, Grigorescu AC. *The Effects of Oncological Treatment on Redox Balance in Patients with Uveal Melanoma*. Diagn Basel Switz. 2023 May 29;13(11):1907.
35. **Păsărică MA**, Curcă PF, Burcea M, Schmitzer S, Dragosloveanu CDM, Grigorescu AC. *The Effects of Oncological Treatment on Redox Balance in Patients with Uveal Melanoma*. Diagn Basel Switz. 2023 May 29;13(11):1907.

## **Lista lucrărilor publicate:**

**2021:**

**Eye malignant melanoma – the correlation of clinical evolution with biological and immunological parameters.**

**Mihai Adrian Păsărică;** Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Maria Iuliana Gruia; Gabriela Elisabeta Murgoi; Speranța Schmitzer; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 20 Decembrie 2021 Editorial Group: MEDICHUB MEDIA Revista ONCOLOG HEMATOLOG Revistă indexată în BDI (Index Copernicus, EBSCO, DOAJ)

Link către publicație: [10.26416/OnHe.57.4.2021.5796](https://doi.org/10.26416/OnHe.57.4.2021.5796)

**2022:**

**Underlying Ciliary Body Uveal Melanoma in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia Presenting for Hyphema**

**Mihai Adrian Păsărică ;** Paul Filip Curcă; Christiana Diana Maria Dragosloveanu; Cătălina Ioana Tătaru; Ioana Roxana Manole; Gabriela Elisabeta Murgoi; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 25 Mai 2022 Revista *Diagnostics* Factor de impact 3.3 PMCID: PMC9221604 PMID: 35741122; doi: 10.3390/diagnostics12061312

Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061312>

**2022:**

**Comparing oxidative metabolism in patients with uveal melanoma versus cutaneous melanoma.**

**Mihai Adrian Păsărică;** Paul Filip Curcă; Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Valentin Dinu; Marian Burcea; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 21 Octombrie 2022 Editorial Group: MEDICHUB MEDIA Revista ONCOLOG HEMATOLOG, Revistă indexată în BDI (Index Copernicus, EBSCO,DOAJ)

Link către publicație: [10.26416/OnHe.60.3.2022.7156](https://doi.org/10.26416/OnHe.60.3.2022.7156)

**2023:**

**Ultrasonography in necrotic choroidal melanoma.**

**Mihai Adrian Păsărică;** Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Paul Filip Curcă; Alina Mihaela Ciocâlțeu; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 26 Octombrie 2023 Editorial Group: MEDICHUB MEDIA Revista ONCOLOG HEMATOLOG, Revistă indexată în BDI (Index Copernicus, EBSCO,DOAJ)

Link către publicație: [10.26416/OnHe.64.3.2023.8778](https://doi.org/10.26416/OnHe.64.3.2023.8778)

**2023:**

**The Effects of Oncological Treatment on Redox Balance in Patients with Uveal Melanoma**

**Mihai Adrian Păsărică**; Paul Filip Curcă; Marian Burcea; Speranța Schmitzer; Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 29 Mai 2023 Revista *Diagnostics* Factor de impact 3.3

Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111907>

**2024:**

**Pathological and Molecular Diagnosis of Uveal Melanoma**

**Mihai Adrian Păsărică**; Paul Filip Curcă; Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Cosmin Ionuț Nisipașu; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 2 Mai 2024 Revista *Diagnostics* Factor de impact 3.3

Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14090958>

**2024:**

**Sialic acid as a tumoral marker in uveal melanoma.**

**Mihai Adrian Păsărică**; Christiana Maria Diana Dragosloveanu; Paul Filip Curcă; Cosmin Ionuț Nisipașu; Alina Gabriela Gheorghe; Alexandru Călin Grigorescu

Data publicării: 18 Octombrie 2024 Editorial Group: MEDICHUB MEDIA Revista ONCOLOG HEMATOLOG, Revistă indexată în BDI (Index Copernicus, EBSCO, DOAJ) Link către publicație: 10.26416/OnHe.68.3.2024.10158